

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Protopic 0,03 % salva

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Protopic 0,03 % salva innehåller 0,3 mg takrolimus som takrolimusmonohydrat (0,03 %).

### Hjälpämne med känd effekt

Butylhydroxitoluen (E321) 15 mikrogram/g salva.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Salva

Vit till något gulaktig salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Protopic 0,03 % salva är avsett för vuxna, ungdomar och barn från 2 år.

#### Behandling av eksemutbrott

##### *Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna, som inte svarat tillfredsställande på eller inte tolererar konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

##### *Barn (från 2 år)*

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos barn som inte svarat tillfredsställande på konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

#### Underhållsbehandling

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit för att förhindra uppkomsten av eksemutbrott och för att förlänga de utbrottsfria perioderna hos patienter som har frekventa sjukdomsutbrott (d.v.s. 4 gånger per år eller oftare), och som har svarat på initial behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen under maximalt 6 veckor (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Protopic ska initieras av läkare som har erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopisk dermatit.

Protopic finns i två styrkor, Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva.

#### Dosering

##### Behandling av eksemutbrott

Protopic kan användas för korttidsbehandling och intermittent långtidsbehandling. Behandlingen bör inte vara kontinuerlig under lång tid.

Behandling med Protopic ska påbörjas när de första tecknen och symtomen uppträder. Varje drabbat hudområde ska behandlas med Protopic tills lesionen har läkt ut, nästan läkt ut eller besvären bara är

milda. Därefter anses underhållsbehandling vara lämpligt (se nedan). Vid första tecken på att sjukdomssymtomen återkommer (eksemutbrott), bör behandlingen återupptas.

#### *Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Behandlingen inleds med Protopic 0,1 % två gånger dagligen och ska fortgå tills lesionen är utläkt. Om symtomen återkommer bör behandling med Protopic 0,1 % två gånger dagligen påbörjas igen. Man bör försöka minska applikationsfrekvensen eller använda den lägre styrkan Protopic 0,03 % salva om det kliniska tillståndet tillåter detta.

Generellt ses förbättring inom en vecka efter att behandlingen påbörjats. Om ingen förbättring ses efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

#### *Äldre*

Specifika studier på äldre personer har inte utförts. Den samlade kliniska erfarenheten från denna patientpopulation tyder dock på att dosjustering inte är nödvändig.

#### *Pediatrisk population*

Barn (från 2 år) ska använda den svagare styrkan, Protopic 0,03 % salva. Behandlingen ska påbörjas med två applikationer per dag i upp till tre veckor. Därefter reduceras applikationsfrekvensen till en gång per dag tills lesionerna läkt ut (se avsnitt 4.4).

Protopic salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

#### Underhållsbehandling

Underhållsbehandling är lämplig för patienter som svarar på upp till 6 veckors behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

#### *Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Vuxna patienter bör använda Protopic 0,1 % salva. Protopic salva ska användas en gång per dag, två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där atopiskt eksem vanligtvis uppträder, för att förebygga att eksemutbrott utvecklas. Mellan applikationstillfällena ska det gå 2-3 dagar utan Protopic behandling.

Efter 12 månaders behandling, ska patientens tillstånd utvärderas av läkare, för att avgöra om underhållsbehandlingen ska fortsätta, trots att det saknas säkerhetsdata för underhållsbehandling längre än 12 månader.

Om tecken på eksemutbrott återkommer, ska behandling två gånger dagligen återupptas (se Behandling av eksemutbrott ovan).

#### *Äldre*

Specifika studier på äldre personer har inte utförts (se Behandling av eksemutbrott ovan).

#### *Pediatrisk population*

Barn (från 2 år) ska använda den svagare styrkan, Protopic 0,03 % salva. Protopic salva ska användas en gång per dag två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där atopiskt eksem vanligtvis uppträder för att förebygga att eksemutbrott utvecklas. Mellan applikationstillfällena ska det gå 2-3 dagar utan Protopic behandling. Utvärderingen av barnets tillstånd efter 12 månaders behandling ska omfatta ett behandlingsuppehåll, för att avgöra om det är nödvändigt att fortsätta behandlingsregimen och för att utvärdera sjukdomens utveckling.

Protopic salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Protopic salva ska appliceras i ett tunt lager på drabbade eller vanligen drabbade hudområden. Protopic salva kan användas på alla kroppsdelar inklusive ansikte, hals och flexurområden, dock inte

på slemhinnor. Protopic salva ska inte appliceras under ocklusion, eftersom detta administreringsätt inte har studerats på patienter (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, makrolider i allmänhet, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Exponering av huden för solljus bör minimeras och användning av ultraviolett (UV) ljus i solarium, samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA), bör undvikas vid användning av Protopic salva (se avsnitt 5.3). Läkaren bör upplysa patienten om lämpliga solskyddsmetoder, såsom minimering av tiden i solen, användning av solskyddsmedel och att täcka huden med lämplig klädsel. Protopic salva ska inte appliceras på lesioner som bedöms vara potentiellt maligna eller pre-maligna. Uppkomst av nya förändringar, som avviker från hur eksemet på behandlingsområdet tidigare har sett ut, bör undersökas av läkare.

Användning av takrolimussalva rekommenderas inte till patienter med hudbarriärdefekter, såsom Nethertons syndrom, lamellärt iktyos, generell erythrodermi eller kutan GvH-sjukdom (Graft versus Host). Dessa hudsjukdomar kan öka den systemiska absorptionen av takrolimus. Efter introduktion på marknaden har fall med förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid dessa sjukdomar rapporterats. Protopic ska inte användas av patienter med nedärvd eller förvärvad förändring av immunförsvaret eller av patienter med behandling som orsakar immunosuppression.

Försiktighet ska vidtas om Protopic ges till patienter, speciellt barn, som över lång tid ska behandlas på ett omfattande hudområde (se avsnitt 4.2). Patienter, särskilt barn, ska utvärderas kontinuerligt under behandlingen med Protopic med avseende på behandlingssvar och det fortsatta behovet av behandlingen. Efter 12 månader bör denna utvärdering hos barn omfatta ett uppehåll i Protopic behandlingen (se avsnitt 4.2). Det har inte fastställts hur effekten av behandling med Protopic salva påverkar immunsystemet under utveckling hos barn under 2 år (se avsnitt 4.1).

Protopic innehåller den aktiva substansen takrolimus, en calcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunosuppression efter systemisk administrering av calcineurinhämmare, associerats med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Patienter med atopisk dermatit och som behandlats med Protopic har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus och rollen av lokal immunosuppression är okänd.

Baserat på resultaten från långtidsstudier och erfarenhet har inget samband mellan behandling med Protopic salva och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras. Det rekommenderas att takrolimussalvan används med den lägsta styrkan och den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid, utifrån läkarens bedömning av det kliniska tillståndet (se avsnitt 4.2).

Lymfadenopati rapporterades mindre ofta (0,8 %) i de kliniska prövningarna. Flertalet av dessa fall var relaterade till en infektion (hud, luftvägar, tänder) och gick över efter lämplig antibiotikabehandling. Lymfadenopati som är känd vid initiering av behandling bör undersökas och hållas under observation. Vid lymfadenopati som inte är övergående bör etiologin för lymfadenopatin utredas. Vid avsaknad av säker etiologi för lymfadenopatin eller vid akut infektiös mononukleos bör man överväga att avbryta behandlingen med Protopic. Patienter som utvecklar lymfadenopati under behandlingen ska övervakas för att säkerställa att lymfadenopatin är övergående.

Patienter med atopisk dermatit är predisponerade för ytliga hudinfektioner. Protopic salva har inte utvärderats beträffande effekt och säkerhet vid behandling av infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Protopic salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som ska behandlas vara utläkta. Behandling med Protopic medför en ökad risk för follikulit och herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption) (se

avsnitt 4.8). Vid dessa typer av infektioner bör en utvärdering av risk-nytta förhållandet av Protopic-användning göras.

Mjukgörare bör inte appliceras på samma område 2 timmar före eller efter applicering av Protopic salva. Samtidig användning av andra hudprodukter har inte utvärderats. Erfarenhet av samtidig behandling med systemiska steroider eller immunosuppressiva medel saknas.

Man bör noga undvika kontakt med ögon och slemhinnor. Om salvan av misstag appliceras på sådana områden ska den torkas av noggrant och/eller tvättas bort med vatten.

Användning av Protopic salva under ocklusion har inte studerats hos patienter. Ocklusionsförband rekommenderas inte.

Liksom för alla andra läkemedel för användning på huden bör patienterna tvätta händerna efter applicering om avsikten inte är att behandla händerna.

Takrolimus genomgår en omfattande metabolism i levern och trots att blodkoncentrationerna är låga efter lokal behandling, bör salvan användas med försiktighet hos patienter med leversvikt (se avsnitt 5.2).

#### Hjälpämnesvarningar

Protopic salva innehåller hjälpämnet butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Formella interaktionsstudier med lokalbehandling har inte utförts med takrolimus salva.

Takrolimus metaboliseras inte i huden hos människa, vilket tyder på att det inte finns någon risk för perkutana interaktioner som skulle kunna påverka metabolismen av takrolimus.

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Systemexponeringen är låg (< 1,0 ng/ml) vid lokal behandling med takrolimus och det är osannolikt att den påverkas av samtidigt bruk av substanser som är kända som hämmare av CYP3A4. Möjligheten att interaktioner kan förekomma kan dock inte uteslutas och samtidig systembehandling med kända CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, itraconazol, ketokonazol och diltiazem) av patienter med utbredd sjukdom eller generell erythrodermi bör ske med försiktighet.

#### Pediatrisk population

En interaktionsstudie med proteinkonjugerat vaccin mot *Neisseria meningitidis* serotyp C har utförts på barn 2-11 år. Ingen effekt kunde påvisas på det primära vaccinationssvaret, utvecklingen av immunologiskt skydd eller humoral och cell-medierad immunitet (se avsnitt 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med takrolimus salva saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Protopic salva ska inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

#### Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk efter systemisk administrering. Trots att kliniska data har visat att systemisk exponering är låg vid användning av takrolimus salva, rekommenderas inte amning vid behandling med Protopic salva.

## Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Protopic salva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

I de kliniska studierna upplevde ungefär 50 % av patienterna någon typ av hudirritation på applikationsstället. Brännande känsla och klåda var mycket vanligt, vanligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad och tenderade att vara övergående inom en vecka efter påbörjad behandling. Erytemi var en vanlig hudbiverkning. Värmekänsla, smärta, parestesi och hudutslag på applikationsstället var också vanligt förekommande. Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck) var vanligt.

Det kan finnas en ökad risk för follikulit, akne och herpesvirusinfektioner hos patienterna.

Nedan är de biverkningar med ett misstänkt samband med behandlingen uppräknade efter organsystem. Definitionerna av frekvenserna är mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organ-systemklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Lokal hudinfektion oavsett specifik etiologi, vilket omfattar men inte är begränsat till: Eczema herpeticum, follikulit, Herpes simplex, herpesvirusinfektion, Kaposi varicelliforma- eruption		Herpesinfektion i ögat*
Metabolism och nutrition		Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet eller hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)		
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)		
Hud och subkutan vävnad		Klåda	Akne*	Rosacea* Lentigo*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla på applikationsstället, klåda på applikationsstället	Värmekänsla på applikationsstället, erytem på applikationsstället, smärta på applikationsstället, irritation på applikationsstället, parestesi på applikationsstället, utslag på		Ödem på applikationsstället*

		applikationsstället		
Undersökningar				Förhöjd läkemedels-nivå* (se avsnitt 4.4).

\* Biverkningen har rapporterats under användning efter introduktion på marknaden.

#### Underhållsbehandling

I en studie av underhållsbehandling (två gånger per vecka) hos vuxna och barn med måttlig till svår atopisk dermatit, förekom följande biverkningar oftare än i kontrollgruppen: impetigo på applikationsstället (7,7 % hos barn) och infektioner på applikationsstället (6,4 % hos barn och 6,3 % hos vuxna).

#### Pediatrik population

Hos barn liknar biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad de som rapporterats för vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### 4.9 Överdoser

Överdoser vid lokal administrering är osannolik.

Vid oralt intag kan allmänna stödjande åtgärder vara lämpliga. Dessa kan inkludera övervakning av vitala funktioner och observation av klinisk status. På grund av typen av salvbaserad rekommenderas inte kränkingsprovokation eller magsköljning.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid dermatit, exkl. kortikosterioder, ATC-kod: D11AH01

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Verkningsmekanismen för takrolimus vid atopisk dermatit är inte fullständigt klarlagd. Följande har setts, men den kliniska signifikansen av dessa observationer vid atopisk dermatit är okänd.

Via bindning till ett specifikt immunofilin (FKBP12) i cytoplasma hämmar takrolimus kalciumberoende signalledningsvägar i T-cellerna och hindrar därmed transkriptionen och syntesen av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 och andra cytokiner såsom GM-CSF, TNF- $\alpha$  och IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, i Langerhansceller som isolerats från normal human hud, minskar takrolimus den stimulerande effekten på T-celler. Takrolimus har också visats hämma frisättningen av inflammatoriska mediatorer från mastceller i huden, basofiler och eosinofiler.

Hos djur hämmar takrolimus salva inflammatoriska reaktioner i experimentella och spontana dermatitmodeller som liknar atopisk dermatit hos människa. Takrolimus salva minskade inte hudens tjocklek och gav inte hudatrofi hos djur.

Hos patienter med atopisk dermatit var förbättring av hudlesioner under behandling med takrolimus salva förenad med minskat Fc-receptoruttryck i Langerhansceller och en minskning i deras hyperstimulatoriska effekt på T-celler. Takrolimus salva påverkar inte kollagensyntesen hos människa.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos Protopic har utvärderats hos mer än 18 500 patienter som behandlats med takrolimus salva i kliniska prövningar fas I till fas III. Data från sex större prövningar presenteras här.

I en sexmånaders multicenter, dubbelblind, randomiserad prövning administrerades 0,1 % takrolimus salva två gånger dagligen till vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit och jämfördes med en lokal kortikosteroidbaserad behandling (0,1 % hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1 %

hydrokortisonacetat på ansikte och hals). Den primära utvärderingsvariabeln var svarsfrekvensen efter 3 månaders behandling, definierat som andelen patienter med minst 60 % förbättring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mellan baseline och månad 3. Svarsfrekvensen i gruppen som fick 0,1 % takrolimus (71,6 %) var signifikant större än hos gruppen som fick lokal kortikosteroidbehandling (50,8 %;  $p < 0,001$ ; tabell 1). Svarsfrekvenserna vid 6 månader var jämförbara med 3-månadersresultaten.

Tabell 1: Effekt efter 3 månader

	Lokal kortikosteroidbehandling§ (N=485)	Takrolimus 0,1 % (N=487)
Svarsfrekvens på $\geq 60$ % förbättring, mEASI (primär utvärderingsvariabel)§§	50,8 %	71,6 %
Förbättring $\geq 90$ %, Physician's Global Evaluation	28,5 %	47,7 %

§ Lokalbehandling med kortikosteroid = 0,1 % hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikte och hals  
 §§ högre värde = större förbättring

Frekvenserna och arten av flertalet biverkningar var likvärdiga i de två behandlingsgrupperna. En brännande känsla i huden, herpes simplex, alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck), stickningar i huden, hyperestesi, akne och dermatit med svampinfektion sågs oftare i gruppen som behandlades med takrolimus. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller i vitala funktioner i någon av behandlingsgrupperna under studien.

I en andra prövning behandlades barn i åldrarna 2 till 15 år med måttlig till svår atopisk dermatit två gånger dagligen under tre veckor med 0,03 % takrolimus salva, 0,1 % takrolimus salva eller 1 % hydrokortisonacetat salva. Den primära utvärderingsvariabeln var ytan-under-kurvan (AUC) för mEASI i medeltal under behandlingsperioden som procent av utgångsvärdet. Resultaten i denna multicenter, dubbelblinda, randomiserade prövning visar att takrolimus salva 0,03 % och 0,1 % är signifikant effektivare ( $p < 0,001$  för båda) än 1 % hydrokortisonacetat salva (tabell 2).

Tabell 2: Effekt vid vecka 3

	Hydrokortisonacetat 1 % (N=185)	Takrolimus 0,03 % (N=189)	Takrolimus 0,1 % (N=186)
Median mEASI som procent av utgångsvärde i medeltal, AUC (primär utvärderingsvariabel)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Förbättring $\geq 90$ % in Physician's Global Evaluation	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ lägre värden = större förbättring

Frekvensen för brännande känsla i huden var större i behandlingsgrupperna som fick takrolimus än i hydrokortisongruppen. Med tiden minskade klåda i gruppen som fick takrolimus men inte i gruppen som fick hydrokortison. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller vitala tecken i någondera av grupperna under prövningen.

Avsikten med den tredje studien, som var multicenter, dubbelblind, och randomiserad, var att utvärdera effekt och säkerhet för 0,03 % takrolimus salva vid applicering en eller två gånger dagligen jämfört med 1 % hydrokortisonacetat salva administrerad två gånger dagligen hos barn med måttlig eller svår atopisk dermatit. Behandlingstiden var upp till tre veckor.



Tabell 3: Effekt vid 3 veckor

	Hydrokortison- acetat 1 % Två gånger dagligen (N=207)	Takrolimus 0,03 % En gång dagligen (N=207)	Takrolimus 0,03 % Två gånger dagligen (N=210)
Median mEASI, procent minskning (primär utvärderingsvariabel)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Förbättring $\geq$ 90 % i Physician's Global Evaluation	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ högre värde = större förbättring

Den primära utvärderingsvariabeln definierades som procent minskning i mEASI från utgångsvärdet till avslutad behandling. Takrolimus salva 0,03 % en gång dagligen eller två gånger dagligen gav signifikant större förbättring än hydrokortisonacetat salva två gånger dagligen ( $p < 0,001$  för båda). Behandling två gånger dagligen med 0,03 % takrolimus salva var effektivare än behandling en gång dagligen (tabell 3). Frekvensen för brännande känsla i huden var större i behandlingsgrupperna som fick takrolimus än i hydrokortisongruppen. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller i vitala funktioner i någon av behandlingsgrupperna under studien.

I den fjärde studien erhöll ungefär 800 patienter (ålder  $\geq$  2 år) 0,1 % takrolimus salva intermittent eller kontinuerligt i en öppen säkerhetslångtidsstudie under upp till fyra år, varav 300 patienter behandlades under minst tre år och 79 patienter behandlades under minst 42 månader. Baserat på förändringen från utgångsvärdet med avseende på EASI-skattning och berörd kroppsytta var den atopiska dermatiten hos patienterna förbättrad vid alla påföljande tidpunkter oberoende av ålder. Dessutom sågs ingen minskning i effekt under studiens gång. Den totala biverkningsfrekvensen hos patienterna oberoende av ålder tenderade att minska allt eftersom studien fortgick. De tre vanligaste biverkningarna som rapporterades var influensaliknande symtom (förkylning, influensa, övre luftvägsinfektion etc.), klåda och brännande känsla i huden. Inga biverkningar som inte rapporterats i kortare och/eller tidigare studier sågs i denna långtidsstudie.

I två multicenterstudier, fas III, med likartad design, utvärderades effekt och säkerhet för takrolimus salva vid underhållsbehandling av mild till svår atopisk dermatit hos 524 patienter. I den ena studien ingick vuxna patienter ( $\geq$  16 år) och i den andra barn (2 – 15 år). I båda studierna fick patienter med aktiv sjukdom inleda med en öppen behandlingsperiod, under vilken de behandlade eksemet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor, tills förbättringen hade uppnått ett fördefinierat värde (Investigator's Global Assessment [IGA]  $\leq$  2, d.v.s. utläkt, nästan utläkt eller milda besvär). Därefter gick patienterna vidare till en dubbelblind sjukdomskontrollperiod (DCP) under maximalt 12 månader. Patienterna randomiserades till att få antingen takrolimus salva (0,1 % för vuxna; 0,03 % för barn) eller vehikel, en gång dagligen två dagar per vecka på måndagar och torsdagar. Vid eksemutbrott behandlades patienterna öppet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor tills IGA-värdet återgick till  $\leq$  2.

Den primära utvärderingsvariabeln i båda studierna var antalet eksemutbrott som krävde en aktiv behandling under DCP-perioden. Detta definierades som en försämring med ett IGA-värde på 3 – 5 (d.v.s. måttlig, svår och mycket svår sjukdom) under utbrottets första dag och som krävde mer än 7 dagars behandling. Båda studierna visade en signifikant nytta med takrolimusbehandling två gånger per vecka under en 12-månadersperiod, vad gäller den primära utvärderingsvariabeln och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna i den samlade patientpopulationen med mild till svår atopisk dermatit. I en subanalys av den samlade patientpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit förblev dessa skillnader statistiskt signifikanta (tabell 4). Inga nya biverkningar rapporterades i de här studierna.

Tabell 4: Effekt (subpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit)

	Vuxna, $\geq 16$ år		Barn, 2-15 år	
	Takrolimus 0,1 % två gångar per vecka (N=80)	Vehikel två gångar per vecka (N=73)	Takrolimus 0,03 % två gångar per vecka (N=78)	Vehikel två gångar per vecka (N=75)
Medianantalet eksemutbrott som krävde aktiv behandling, justerat för "time at risk" (% patienter utan eksemutbrott som krävde aktiv behandling)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediantid till första eksemutbrottet som krävde aktiv behandling	142 dagar	15 dagar	217 dagar	36 dagar
Medianantal eksemutbrott justerat för "time at risk" (% patienter utan något eksemutbrott)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediantid till det första eksemutbrottet	123 dagar	14 dagar	146 dagar	17 dagar
Medelvärde (standardavvikelse) i procent för antalet dagar med behandling av eksemutbrott.	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$  till fördel för takrolimus salva, 0,1 % (vuxna) och 0,03 % (barn), för den primära och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna.

En sju månaders, dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie utfördes på pediatrika patienter (2 - 11 år) med måttlig till svår atopisk dermatit. I den ena behandlingsarmen fick patienterna Protopic 0,03 % salva (n=121) två gånger dagligen i 3 veckor och därefter en gång per dag tills lesionerna hade läkt ut. I den jämförande behandlingsarmen fick patienterna 1 % hydrokortisonacetatsalva (HA) till huvud och hals och 0,1 % hydrokortisonbutyratsalva till kropp och extremiteter (n=111) två gånger dagligen i 2 veckor och sedan HA två gånger dagligen till alla drabbade områden. Under denna period fick alla patienter och kontroller (n=44) primärimmunisering och en påfyllnadsdos med proteinkonjugatvaccin mot *Neisseria meningitidis*, serotyp C.

Primär endpoint i denna studie var svarsfrekvensen på vaccinationen, definierad som procentandelen patienter med en serumbaktericid-antikropps (SBA)-titer  $\geq 8$ , vid besöket vecka 5. Analys av svarsfrekvensen vecka 5, uppvisade ekvivalens mellan behandlingsgrupperna (hydrokortison 98,3 %, takrolimus salva 95,4 %; 7-11 år: 100 % i båda behandlingsarmarna). Resultaten i kontrollgruppen var liknande.

Det primära vaccinationssvaret påverkades inte.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I kliniska studier har det visats att de systemiska takrolimuskoncentrationerna efter lokal administrering är låga och, när de är mätbara, övergående.

### Absorption

Data från friska frivilliga tyder på att systemexponeringen för takrolimus är ringa eller ingen efter lokal engångsadministrering eller upprepad lokal administrering av takrolimus salva. Måldalkoncentrationerna för systemisk immunsuppression för oralt takrolimus är 5–20 ng/ml hos transplantationspatienter. Flertalet patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) som behandlades med engångsadministrering eller upprepad administrering av takrolimus salva (0,03–0,1 %) och spädbarn 5 månader och äldre som behandlades med takrolimus salva (0,03 %) hade blodkoncentrationer  $< 1,0$  ng/ml. När blodkoncentrationerna var mätbara (överstigande 1,0 ng/ml) var de övergående. Systemexponeringen ökar med den behandlade ytans storlek. Både omfattningen och

hastigheten med vilken takrolimus absorberas genom huden minskar dock när huden läker. Hos både vuxna och barn med en genomsnittlig behandlingsyta som utgjorde 50 % av kroppens yta, var systemexponeringen (d.v.s. AUC) för takrolimus från Protopic salva ungefär 30 gånger lägre än den exponering som ses vid orala immunsuppressiva doser hos njur- och levertransplanterade patienter. Det är okänt vilka lägsta takrolimuskoncentrationer i blodet som kan ge systemeffekter. Inga tecken på systemisk ackumulering av takrolimus har setts hos patienter (vuxna och barn) som behandlats under längre tid (upp till ett år) med takrolimus salva.

#### Distribution

Eftersom systemexponeringen är låg med takrolimus salva bedöms den höga plasmaproteinbindningen (> 98,8 %) inte vara av klinisk relevans.

Efter lokal applicering av takrolimus salva distribueras takrolimus selektivt i huden med minimal diffusion till systemcirkulationen.

#### Metabolism

Ingen detekterbar metabolism av takrolimus har setts i human hud. Systemiskt tillgängligt takrolimus genomgår en omfattande metabolism i levern via CYP3A4.

#### Eliminering

När takrolimus ges intravenöst har det visats ha en långsam elimination. Totalclearance är i medeltal ca 2,25 l/timme. Hepatiskt clearance för systemiskt tillgängligt takrolimus kan vara nedsatt hos personer med gravt nedsatt leverfunktion, eller hos personer som samtidigt behandlas med läkemedel som är potenta hämmare av CYP3A4.

Efter upprepad lokal applikation av salvan uppskattades den genomsnittliga halveringstiden för takrolimus till 75 timmar hos vuxna och 65 timmar hos barn.

#### *Pediatrisk population*

Takrolimus farmakokinetik efter topikal administrering liknar den som rapporterats för vuxna, med minimal systemisk exponering och utan tecken på ackumulering (se ovan).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Toxicitet efter upprepad dosering och lokal tolerans

Toxicitetsstudier med upprepad lokal administrering av takrolimus salva eller salvbasen till råtta, kanin och minigris gav upphov till mindre hudförändringar såsom erytem, ödem och papler. Lokal långtidsbehandling med takrolimus hos råtta gav systemtoxicitet inklusive förändringar i njurar, pankreas, ögon och nervsystemet. Förändringarna orsakades av hög systemexponering hos gnagare som ett resultat av hög transdermal absorption av takrolimus. Något lägre viktökning hos honorna var den enda systemiska förändringen som sågs hos minigris vid hög salvkoncentration (3 %). Kanin har visats vara speciellt känslig för intravenös administrering av takrolimus och reversibla kardiotoxiska effekter har observerats.

#### Mutagenicitet

*In vitro* och *in vivo* studier tyder inte på genotoxisk potential hos takrolimus.

#### Karcinogenicitet

I systemiska karcinogenicitetsstudier på mus (18 månader) och råtta (24 månader) sågs inte någon karcinogen potential hos takrolimus.

I en 24 månaders dermal karcinogenicitetsstudie på mus med 0,1 % salva sågs inga hudtumörer. I samma studie sågs en ökad frekvens av lymfom i samband med hög systemexponering.

I en fotokarcinogenicitetsstudie långtidsbehandlades hårlösa albinomöss med takrolimus salva och UV-bestrålning. Hos djur som behandlades med takrolimus salva sågs en statistiskt signifikant reduktion av tiden till hudtumörutveckling (skivepitelkarcinom) och ett ökat antal tumörer. Denna effekt uppkom vid de högre koncentrationerna 0,3 % och 1 %. Relevansen för människa är okänd för närvarande. Det är oklart om effekten av takrolimus beror på systemisk immunsuppression eller om den är en lokal effekt. Risken för människa kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunsuppression vid långtidsanvändning av takrolimussalva är okänd.

### Reproduktionstoxicitet

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin, men endast vid doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Minskad spermiefunktion sågs hos hanrättor vid höga subkutana doser av takrolimus.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vitt vaselin  
Flytande paraffin  
Propylenkarbonat  
Vitt bivax  
Fast paraffin  
Butylhydroxitoluen (E321)  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tuber av laminat med innerskikt av lågdensitetspolyeten med vitt skruvlock av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 10 g, 30 g och 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 februari 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2006

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Protopic 0,1 % salva

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g Protopic 0,1 % salva innehåller 1,0 mg takrolimus som takrolimusmonohydrat (0,1 %).

### Hjälpämne med känd effekt

Butylhydroxitoluen (E321) 15 mikrogram/g salva.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Salva

Vit till något gulaktig salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Protopic 0,1 % salva är avsett för vuxna ungdomar (från 16 år)

#### Behandling av eksemutbrott

*Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit hos vuxna, som inte svarat tillfredsställande på eller inte tolererar konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

#### Underhållsbehandling

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit för att förhindra uppkomsten av eksemutbrott och för att förlänga de utbrottsfria perioderna hos patienter som har frekventa sjukdomsutbrott (d.v.s. 4 gånger per år eller oftare), och som har svarat på initial behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen under maximalt 6 veckor (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Protopic ska initieras av läkare som har erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopisk dermatit.

Protopic finns i två styrkor, Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva.

#### Dosering

#### Behandling av eksemutbrott

Protopic kan användas för korttidsbehandling och intermittent långtidsbehandling. Behandlingen bör inte vara kontinuerlig under lång tid.

Behandling med Protopic ska påbörjas när de första tecknen och symtomen uppträder. Varje drabbat hudområde ska behandlas med Protopic tills lesionen har läkt ut, nästan läkt ut eller besvären bara är milda. Därefter anses underhållsbehandling vara lämpligt (se nedan). Vid första tecken på att sjukdomssymtomen återkommer (eksemutbrott), bör behandlingen återupptas.

#### *Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Behandlingen inleds med Protopic 0,1 % två gånger dagligen och ska fortgå tills lesionen är utläkt. Om symtomen återkommer bör behandling med Protopic 0,1 % två gånger dagligen påbörjas igen. Man bör försöka minska applikationsfrekvensen eller använda den lägre styrkan Protopic 0,03 % salva om det kliniska tillståndet tillåter detta.

Generellt ses förbättring inom en vecka efter att behandlingen påbörjats. Om ingen förbättring ses efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

#### *Äldre*

Specifika studier på äldre personer har inte utförts. Den samlade kliniska erfarenheten från denna patientpopulation tyder dock på att dosjustering inte är nödvändig.

#### *Pediatrik population*

Endast Protopic 0,03 % salva ska användas på barn från 2 till 16 år. Protopic salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

#### Underhållsbehandling

Underhållsbehandling är lämplig för patienter som svarar på upp till 6 veckors behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

#### *Vuxna och ungdomar (från 16 år)*

Vuxna patienter (16 år och äldre) bör använda Protopic 0,1 % salva. Protopic salva ska användas en gång per dag två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där atopiskt eksem vanligtvis uppträder, för att förebygga att eksemutbrott utvecklas. Mellan applikationstillfällena ska det gå 2-3 dagar utan Protopic behandling.

Efter 12 månaders behandling, ska patientens tillstånd utvärderas av läkare, för att avgöra om underhållsbehandlingen ska fortsätta, trots att det saknas säkerhetsdata för underhållsbehandling längre än 12 månader.

Om tecken på eksemutbrott återkommer, ska behandling två gånger dagligen återupptas (se Behandling av eksemutbrott ovan).

#### *Äldre*

Specifika studier på äldre personer har inte utförts (se Behandling av eksemutbrott ovan).

#### *Pediatrik population*

Endast Protopic 0,03 % salva ska användas på barn från 2 till 16 års ålder. Protopic salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Protopic salva ska appliceras i ett tunt lager på drabbade eller vanligen drabbade hudområden. Protopic salva kan användas på alla kroppsdelar inklusive ansikte, hals och flexurområden, dock inte på slemhinnor. Protopic salva ska inte appliceras under ocklusion, eftersom detta administreringssätt inte har studerats på patienter (se avsnitt 4.4).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, makrolider i allmänhet, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Exponering av huden för solljus bör minimeras och användning av ultraviolett (UV) ljus i solarium, samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA), bör undvikas vid användning av Protopic salva (se avsnitt 5.3). Läkaren bör upplysa patienten om lämpliga

solskyddsmetoder, såsom minimering av tiden i solen, användning av solskyddsmedel och att täcka huden med lämplig klädsel. Protopic salva ska inte appliceras på lesioner som bedöms vara potentiellt maligna eller pre-maligna. Uppkomst av nya förändringar, som avviker från hur eksemet på behandlingsområdet tidigare har sett ut, bör undersökas av läkare.

Användning av takrolimussalva rekommenderas inte till patienter med hudbarriärdefekter, såsom Nethertons syndrom, lamellär iktyos, generell erythrodermi eller kutan GvH-sjukdom (Graft versus Host). Dessa hudsjukdomar kan öka den systemiska absorptionen av takrolimus. Efter introduktion på marknaden har fall med förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid dessa sjukdomar rapporterats. Protopic ska inte användas av patienter med nedärvd eller förvärvad förändring av immunförsvaret eller av patienter med behandling som orsakar immunosuppression.

Försiktighet ska vidtas om Protopic ges till patienter, speciellt barn, som över lång tid ska behandlas på ett omfattande hudområde (se avsnitt 4.2). Patienter, särskilt barn, ska utvärderas kontinuerligt under behandlingen med Protopic med avseende på behandlingssvar och det fortsatta behovet av behandlingen. Efter 12 månader bör denna utvärdering hos barn omfatta ett uppehåll i Protopic behandlingen (se avsnitt 4.2).

Protopic innehåller den aktiva substansen takrolimus, en calcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunosuppression efter systemisk administrering av calcineurinhämmare, associerats med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Patienter med atopisk dermatit och som behandlats med Protopic har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus och rollen av lokal immunosuppression är okänd.

Baserat på resultaten från långtidsstudier och erfarenhet har inget samband mellan behandling med Protopic salva och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras. Det rekommenderas att takrolimussalvan används med den lägsta styrkan och den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid, utifrån läkarens bedömning av det kliniska tillståndet (se avsnitt 4.2).

Lymfadenopati rapporterades mindre ofta (0,8 %) i de kliniska prövningarna. Flertalet av dessa fall var relaterade till en infektion (hud, luftvägar, tänder) och gick över efter lämplig antibiotikabehandling. Lymfadenopati som är känd vid initiering av behandling bör undersökas och hållas under observation. Vid lymfadenopati som inte är övergående bör etiologin för lymfadenopatin utredas. Vid avsaknad av säker etiologi för lymfadenopatin eller vid akut infektiös mononukleos bör man överväga att avbryta behandlingen med Protopic. Patienter som utvecklar lymfadenopati under behandlingen ska övervakas för att säkerställa att lymfadenopatin är övergående.

Patienter med atopisk dermatit är predisponerade för ytliga hudinfektioner. Protopic salva har inte utvärderats beträffande effekt och säkerhet vid behandling av infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Protopic salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som ska behandlas vara utläkta. Behandling med Protopic medför en ökad risk för flikulit och herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption) (se avsnitt 4.8). Vid dessa typer av infektioner bör en utvärdering av risk-nytta förhållandet av Protopic-användning göras.

Mjukgörare bör inte appliceras på samma område 2 timmar före eller efter applicering av Protopic salva. Samtidig användning av andra hudprodukter har inte utvärderats. Erfarenhet av samtidig behandling med systemiska steroider eller immunosuppressiva medel saknas.

Man bör noga undvika kontakt med ögon och slemhinnor. Om salvan av misstag appliceras på sådana områden ska den torkas av noggrant och/eller tvättas bort med vatten.

Användning av Protopic salva under ocklusion har inte studerats hos patienter. Ocklusionsförband rekommenderas inte.

Liksom för alla andra läkemedel för användning på huden bör patienterna tvätta händerna efter applicering om avsikten inte är att behandla händerna.



Takrolimus genomgår en omfattande metabolism i levern och trots att blodkoncentrationerna är låga efter lokal behandling, bör salvan användas med försiktighet hos patienter med leversvikt (se avsnitt 5.2).

#### Hjälpämnesvarningar

Protopic salva innehåller hjälpämnet butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Formella interaktionsstudier med lokalbehandling har inte utförts med takrolimus salva.

Takrolimus metaboliseras inte i huden hos människa, vilket tyder på att det inte finns någon risk för perkutana interaktioner som skulle kunna påverka metabolismen av takrolimus.

Systemiskt tillgängligt takrolimus metaboliseras i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Systemexponeringen är låg (< 1,0 ng/ml) vid lokal behandling med takrolimus och det är osannolikt att den påverkas av samtidigt bruk av substanser som är kända som hämmare av CYP3A4. Möjligheten att interaktioner kan förekomma kan dock inte uteslutas och samtidig systembehandling med kända CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, itrakonazol, ketokonazol och diltiazem) av patienter med utbredd sjukdom eller generell erythrodermi bör ske med försiktighet.

#### Pediatrik population

En interaktionsstudie med proteinkonjugerat vaccin mot *Neisseria meningitidis* serotyp C har utförts på barn 2-11 år. Ingen effekt kunde påvisas på det primära vaccinationssvaret, utvecklingen av immunologiskt skydd eller humoral och cell-medierad immunitet (se avsnitt 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med takrolimus salva saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemisk administrering (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Protopic salva ska inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

#### Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölke efter systemisk administrering. Trots att kliniska data har visat att systemisk exponering är låg vid användning av takrolimus salva, rekommenderas inte amning vid behandling med Protopic salva.

#### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Protopic salva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

I de kliniska studierna upplevde ungefär 50 % av patienterna någon typ av hudirritation på applikationsstället. Brännande känsla och klåda var mycket vanligt, vanligen av lindrig till måttlig svårighetsgrad och tenderade att vara övergående inom en vecka efter påbörjad behandling. Erytemi var en vanlig hudbiverkning. Värmekänsla, smärta, parestesi och hudutslag på applikationsstället var också vanligt förekommande. Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck) var vanligt.

Det kan finnas en ökad risk för follikulit, akne och herpesvirusinfektioner hos patienterna.

Nedan är de biverkningar med ett misstänkt samband med behandlingen uppräknade efter organsystem. Definitionerna av frekvenserna är mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organ-systemklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100, < 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000, < 1/100$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Lokal hudinfektion oavsett specifik etiologi, vilket omfattar men inte är begränsat till: Eczema herpeticum, follikulit, Herpes simplex, herpesvirusinfektion, Kaposi varicelliforma- eruption		Herpesinfektion i ögat*
Metabolism och nutrition		Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet eller hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)		
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)		
Hud och subkutan vävnad		Klåda	Akne*	Rosacea* Lentigo*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla på applikationsstället, klåda på applikationsstället	Värmekänsla på applikationsstället, erytem på applikationsstället, smärta på applikationsstället, irritation på applikationsstället, parestesi på applikationsstället, utslag på applikationsstället		Ödem på applikationsstället*
Undersökningar				Förhöjd läkemedelsnivå* (se avsnitt 4.4).

\* Biverkningen har rapporterats under användning efter introduktion på marknaden.

#### Underhållsbehandling

I en studie av underhållsbehandling (två gånger per vecka) hos vuxna och barn med måttlig till svår atopisk dermatit, förekom följande biverkningar oftare än i kontrollgruppen: impetigo på applikationsstället (7,7 % hos barn) och infektioner på applikationsstället (6,4 % hos barn och 6,3 % hos vuxna).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Överdoser vid lokal administrering är osannolik.

Vid oralt intag kan allmänna stödjande åtgärder vara lämpliga. Dessa kan inkludera övervakning av vitala funktioner och observation av klinisk status. På grund av typen av salvbas rekommenderas inte kränkingsprovokation eller magsköljning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid dermatit, exkl. kortikosteroider, ATC-kod: D11AH01

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Verkningsmekanismen för takrolimus vid atopisk dermatit är inte fullständigt klarlagd. Följande har setts, men den kliniska signifikansen av dessa observationer vid atopisk dermatit är okänd.

Via bindning till ett specifikt immunofilin (FKBP12) i cytoplasma hämmar takrolimus kalciumberoende signalledningsvägar i T-cellerna och hindrar därmed transkriptionen och syntesen av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 och andra cytokiner såsom GM-CSF, TNF- $\alpha$  och IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, i Langerhansceller som isolerats från normal human hud, minskar takrolimus den stimulerande effekten på T-celler. Takrolimus har också visats hämma frisättningen av inflammatoriska mediatorer från mastceller i huden, basofiler och eosinofiler.

Hos djur hämmar takrolimus salva inflammatoriska reaktioner i experimentella och spontana dermatitmodeller som liknar atopisk dermatit hos människa. Takrolimus salva minskade inte hudens tjocklek och gav inte hudatrofi hos djur.

Hos patienter med atopisk dermatit var förbättring av hudlesioner under behandling med takrolimus salva förenad med minskat Fc-receptoruttryck i Langerhansceller och en minskning i deras hyperstimulatoriska effekt på T-celler. Takrolimus salva påverkar inte kollagensyntesen hos människa.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos Protopic har utvärderats hos mer än 18 500 patienter som behandlats med takrolimus salva i kliniska prövningar fas I till fas III. Data från sex större prövningar presenteras här.

I en sexmånaders multicenter, dubbelblind, randomiserad prövning administrerades 0,1 % takrolimus salva två gånger dagligen till vuxna med måttlig till svår atopisk dermatit och jämfördes med en lokal kortikosteroidbaserad behandling (0,1 % hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikte och hals). Den primära utvärderingsvariabeln var svarsfrekvensen efter 3 månaders behandling, definierat som andelen patienter med minst 60 % förbättring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mellan baseline och månad 3. Svarsfrekvensen i gruppen som fick 0,1 % takrolimus (71,6 %) var signifikant större än hos gruppen som fick lokal kortikosteroidbehandling (50,8 %;  $p < 0,001$ ; tabell 1). Svarsfrekvenserna vid 6 månader var jämförbara med 3-månadersresultaten.

Tabell 1: Effekt efter 3 månader

	Lokal kortikosteroidbehandling§ (N=485)	Takrolimus 0,1 % (N=487)
Svarsfrekvens på ≥ 60 % förbättring, mEASI (primär utvärderingsvariabel)§§	50,8 %	71,6 %
Förbättring ≥ 90 %, Physician's Global Evaluation	28,5 %	47,7 %

§ Lokalbehandling med kortikosteroid = 0,1 % hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikte och hals

§§ högre värde = större förbättring

Frekvenserna och arten av flertalet biverkningar var likvärdiga i de två behandlingsgrupperna. En brännande känsla i huden, herpes simplex, alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck), stickningar i huden, hyperestesi, akne och dermatit med svampinfektion sågs oftare i gruppen som behandlades med takrolimus. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller i vitala funktioner i någon av behandlingsgrupperna under studien.

I en andra prövning behandlades barn i åldrarna 2 till 15 år med måttlig till svår atopisk dermatit två gånger dagligen under tre veckor med 0,03 % takrolimus salva, 0,1 % takrolimus salva eller 1 % hydrokortisonacetat salva. Den primära utvärderingsvariabeln var ytan-under-kurvan (AUC) för mEASI i medeltal under behandlingsperioden som procent av utgångsvärdet. Resultaten i denna multicenter, dubbelblinda, randomiserade prövning visar att takrolimus salva 0,03 % och 0,1 % är signifikant effektivare ( $p < 0,001$  för båda) än 1 % hydrokortisonacetat salva (tabell 2).

Tabell 2: Effekt vid vecka 3

	Hydrokortisonacetat 1 % (N=185)	Takrolimus 0,03 % (N=189)	Takrolimus 0,1 % (N=186)
Median mEASI som procent av utgångsvärde i medeltal, AUC (primär utvärderingsvariabel)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Förbättring ≥ 90 % in Physician's Global Evaluation	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ lägre värden = större förbättring

Frekvensen för brännande känsla i huden var större i behandlingsgrupperna som fick takrolimus än i hydrokortisongruppen. Med tiden minskade klåda i gruppen som fick takrolimus men inte i gruppen som fick hydrokortison. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller vitala tecken i någondera av grupperna under prövningen.

Avsikten med den tredje studien, som var multicenter, dubbelblind, och randomiserad, var att utvärdera effekt och säkerhet för 0,03 % takrolimus salva vid applicering en eller två gånger dagligen jämfört med 1 % hydrokortisonacetat salva administrerad två gånger dagligen hos barn med måttlig eller svår atopisk dermatit. Behandlingstiden var upp till tre veckor.

Tabell 3: Effekt vid 3 veckor

	Hydrokortison- acetat 1 % Två gånger dagligen (N=207)	Takrolimus 0,03 % En gång dagligen (N=207)	Takrolimus 0,03 % Två gånger dagligen (N=210)
Median mEASI, procent minskning (primär utvärderingsvariabel)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Förbättring ≥ 90 % i Physician's Global Evaluation	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ högre värde = större förbättring

Den primära utvärderingsvariabeln definierades som procent minskning i mEASI från utgångsvärdet till avslutad behandling. Takrolimus salva 0,03 % en gång dagligen eller två gånger dagligen gav signifikant större förbättring än hydrokortisonacetat salva två gånger dagligen ( $p < 0,001$  för båda). Behandling två gånger dagligen med 0,03 % takrolimus salva var effektivare än behandling en gång dagligen (tabell 3). Frekvensen för brännande känsla i huden var större i behandlingsgrupperna som fick takrolimus än i hydrokortisongruppen. Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i laboratorievärden eller i vitala funktioner i någon av behandlingsgrupperna under studien.

I den fjärde studien erhöll ungefär 800 patienter (ålder  $\geq 2$  år) 0,1 % takrolimus salva intermittent eller kontinuerligt i en öppen säkerhetslångtidsstudie under upp till fyra år, varav 300 patienter behandlades under minst tre år och 79 patienter behandlades under minst 42 månader. Baserat på förändringen från utgångsvärdet med avseende på EASI-skattning och berörd kroppsytta var den atopiska dermatiten hos patienterna förbättrad vid alla påföljande tidpunkter oberoende av ålder. Dessutom sågs ingen minskning i effekt under studiens gång. Den totala biverkningsfrekvensen hos patienterna oberoende av ålder tenderade att minska allt eftersom studien fortgick. De tre vanligaste biverkningarna som rapporterades var influensaliknande symtom (förkylning, influensa, övre luftvägsinfektion etc.), klåda och brännande känsla i huden. Inga biverkningar som inte rapporterats i kortare och/eller tidigare studier sågs i denna långtidsstudie.

I två multicenterstudier, fas III, med likartad design, utvärderades effekt och säkerhet för takrolimus salva vid underhållsbehandling av mild till svår atopisk dermatit hos 524 patienter. I den ena studien ingick vuxna patienter ( $\geq 16$  år) och i den andra barn (2 – 15 år). I båda studierna fick patienter med aktiv sjukdom inleda med en öppen behandlingsperiod, under vilken de behandlade eksemet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor, tills förbättringen hade uppnått ett fördefinierat värde (Investigator's Global Assessment [IGA]  $\leq 2$ , d.v.s. utläkt, nästan utläkt eller milda besvär). Därefter gick patienterna vidare till en dubbelblind sjukdomskontrollperiod (DCP) under maximalt 12 månader. Patienterna randomiserades till att få antingen takrolimus salva (0,1 % för vuxna; 0,03 % för barn) eller vehikel, en gång dagligen två dagar per vecka på måndagar och torsdagar. Vid eksemutbrott behandlades patienterna öppet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor tills IGA-värdet återgick till  $\leq 2$ .

Den primära utvärderingsvariabeln i båda studierna var antalet eksemutbrott som krävde en aktiv behandling under DCP-perioden. Detta definierades som en försämring med ett IGA-värde på 3 – 5 (d.v.s. måttlig, svår och mycket svår sjukdom) under utbrottets första dag och som krävde mer än 7 dagars behandling. Båda studierna visade en signifikant nytta med takrolimusbehandling två gånger per vecka under en 12-månadersperiod, vad gäller den primära utvärderingsvariabeln och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna i den samlade patientpopulationen med mild till svår atopisk dermatit. I en subanalys av den samlade patientpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit förblev dessa skillnader statistiskt signifikanta (tabell 4). Inga nya biverkningar rapporterades i de här studierna.

Tabell 4: Effekt (subpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit)

	Vuxna, $\geq 16$ år		Barn, 2-15 år	
	Takrolimus 0,1 % två gångar per vecka (N=80)	Vehikel två gångar per vecka (N=73)	Takrolimus 0,03 % två gångar per vecka (N=78)	Vehikel två gångar per vecka (N=75)
Medianantalet eksemutbrott som krävde aktiv behandling, justerat för "time at risk" (% patienter utan eksemutbrott som krävde aktiv behandling)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediantid till första eksemutbrottet som krävde aktiv behandling	142 dagar	15 dagar	217 dagar	36 dagar
Medianantal eksemutbrott justerat för "time at risk" (% patienter utan något eksemutbrott)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediantid till det första eksemutbrottet	123 dagar	14 dagar	146 dagar	17 dagar
Medelvärde (standardavvikelse) i procent för antalet dagar med behandling av eksemutbrott.	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$P < 0,001$  till fördel för takrolimus salva, 0,1 % (vuxna) och 0,03 % (barn), för den primära och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna.

En sju månaders, dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie utfördes på pediatrika patienter (2 - 11 år) med måttlig till svår atopisk dermatit. I den ena behandlingsarmen fick patienterna Protopic 0,03 % salva (n=121) två gånger dagligen i 3 veckor och därefter en gång per dag tills lesionerna hade läkt ut. I den jämförande behandlingsarmen fick patienterna 1 % hydrokortisonacetatsalva (HA) till huvud och hals och 0,1 % hydrokortisonbutyratsalva till kropp och extremiteter (n=111) två gånger dagligen i 2 veckor och sedan HA två gånger dagligen till alla drabbade områden. Under denna period fick alla patienter och kontroller (n=44) primärimmunisering och en påfyllnadsdos med proteinkonjugatvaccin mot *Neisseria meningitidis*, serotyp C.

Primär endpoint i denna studie var svarsfrekvensen på vaccinationen, definierad som procentandelen patienter med en serumbaktericid-antikropps (SBA)-titer  $\geq 8$ , vid besöket vecka 5. Analys av svarsfrekvensen vecka 5, uppvisade ekvivalens mellan behandlingsgrupperna (hydrokortison 98,3 %, takrolimus salva 95,4 %; 7-11 år: 100 % i båda behandlingsarmarna). Resultaten i kontrollgruppen var liknande.

Det primära vaccinationssvaret påverkades inte.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I kliniska studier har det visats att de systemiska takrolimuskoncentrationerna efter lokal administrering är låga och, när de är mätbara, övergående.

### Absorption

Data från friska frivilliga tyder på att systemexponeringen för takrolimus är ringa eller ingen efter lokal engångsadministrering eller upprepad lokal administrering av takrolimus salva. Måldalkoncentrationerna för systemisk immunsuppression för oralt takrolimus är 5–20 ng/ml hos transplantationspatienter. Flertalet patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) som behandlades med engångsadministrering eller upprepad administrering av takrolimus salva (0,03–0,1 %) och spädbarn 5 månader och äldre som behandlades med takrolimus salva (0,03 %) hade blodkoncentrationer  $< 1,0$  ng/ml. När blodkoncentrationerna var mätbara (överstigande 1,0 ng/ml) var de övergående. Systemexponeringen ökar med den behandlade ytans storlek. Både omfattningen och

hastigheten med vilken takrolimus absorberas genom huden minskar dock när huden läker. Hos både vuxna och barn med en genomsnittlig behandlingsyta som utgjorde 50 % av kroppens yta, var systemexponeringen (d.v.s. AUC) för takrolimus från Protopic salva ungefär 30 gånger lägre än den exponering som ses vid orala immunsuppressiva doser hos njur- och levertransplanterade patienter. Det är okänt vilka lägsta takrolimuskoncentrationer i blodet som kan ge systemeffekter. Inga tecken på systemisk ackumulering av takrolimus har setts hos patienter (vuxna och barn) som behandlats under längre tid (upp till ett år) med takrolimus salva.

#### Distribution

Eftersom systemexponeringen är låg med takrolimus salva bedöms den höga plasmaproteinbindningen (> 98,8 %) inte vara av klinisk relevans.

Efter lokal applicering av takrolimus salva distribueras takrolimus selektivt i huden med minimal diffusion till systemcirkulationen.

#### Metabolism

Ingen detekterbar metabolism av takrolimus har setts i human hud. Systemiskt tillgängligt takrolimus genomgår en omfattande metabolism i levern via CYP3A4.

#### Eliminering

När takrolimus ges intravenöst har det visats ha en långsam elimination. Totalclearance är i medeltal ca 2,25 l/timme. Hepatiskt clearance för systemiskt tillgängligt takrolimus kan vara nedsatt hos personer med gravt nedsatt leverfunktion, eller hos personer som samtidigt behandlas med läkemedel som är potenta hämmare av CYP3A4.

Efter upprepad lokal applikation av salvan uppskattades den genomsnittliga halveringstiden för takrolimus till 75 timmar hos vuxna och 65 timmar hos barn.

#### *Pediatrisk population*

Takrolimus farmakokinetik efter topikal administrering liknar den som rapporterats för vuxna, med minimal systemisk exponering och utan tecken på ackumulering (se ovan).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Toxicitet efter upprepad dosering och lokal tolerans

Toxicitetsstudier med upprepad lokal administrering av takrolimus salva eller salvbasen till råttor, kanin och minigris gav upphov till mindre hudförändringar såsom erytem, ödem och papler. Lokal långtidsbehandling med takrolimus hos råttor gav systemtoxicitet inklusive förändringar i njurar, pankreas, ögon och nervsystemet. Förändringarna orsakades av hög systemexponering hos gnagare som ett resultat av hög transdermal absorption av takrolimus. Något lägre viktökning hos honorna var den enda systemiska förändringen som sågs hos minigris vid hög salvkoncentration (3 %). Kanin har visats vara speciellt känslig för intravenös administrering av takrolimus och reversibla kardiotoxiska effekter har observerats.

#### Mutagenicitet

*In vitro* och *in vivo* studier tyder inte på genotoxisk potential hos takrolimus.

#### Karcinogenicitet

I systemiska karcinogenicitetsstudier på mus (18 månader) och råttor (24 månader) sågs inte någon karcinogen potential hos takrolimus.

I en 24 månaders dermal karcinogenicitetsstudie på mus med 0,1 % salva sågs inga hudtumörer. I samma studie sågs en ökad frekvens av lymfom i samband med hög systemexponering.

I en fotokarcinogenicitetsstudie långtidsbehandlades hårlösa albinomöss med takrolimus salva och UV-bestrålning. Hos djur som behandlades med takrolimus salva sågs en statistiskt signifikant reduktion av tiden till hudtumörutveckling (skivepitelkarcinom) och ett ökat antal tumörer. Denna effekt uppkom vid de högre koncentrationerna 0,3 % och 1 %. Relevansen för människa är okänd för närvarande. Det är oklart om effekten av takrolimus beror på systemisk immunsuppression eller om den är en lokal effekt. Risken för människa kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunsuppression vid långtidsanvändning av takrolimussalva är okänd.

### Reproduktionstoxicitet

Embryofetal toxicitet sågs hos råtta och kanin, men endast vid doser som gav signifikant toxicitet hos moderdjuren. Minskad spermiefunktion sågs hos hanrättor vid höga subkutana doser av takrolimus.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vitt vaselin  
Flytande paraffin  
Propylenkarbonat  
Vitt bivax  
Fast paraffin  
Butylhydroxitoluen (E321)  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tuber av laminat med innerskikt av lågdensitetspolyeten med vitt skruvlock av polypropylen.

Förpackningsstorlekar: 10 g, 30 g och 60 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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



## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28 februari 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 november 2006

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Irland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**PROTOPIC 0,03 % SALVA (KARTONG 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Protopic 0,03 % salva  
takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

1 g salva innehåller: 0,3 mg takrolimus (som monohydrat),

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

10 g

30 g

60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Protopic 0.03%

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**PROTOPIC 0,03 % SALVA (TUB 10 g)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Protopic 0,03 % salva  
takrolimusmonohydrat  
Kutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 g

**6. ÖVRIGT**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25°C.

EU/1/02/201/005



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**PROTOPIC 0,03 % SALVA (TUB 30 g, 60 g)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Protopic 0,03 % salva  
takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

1 g salva innehåller: 0,3 mg takrolimus (som monohydrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321), all-*rac-α*- tokoferol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

30 g

60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/201/001 30 g

EU/1/02/201/002 60 g

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**PROTOPIC 0,1 % SALVA (KARTONG 10 g, 30 g, 60 g)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Protopic 0,1 % salva  
takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

1 g salva innehåller: 1,0 mg takrolimus (som monohydrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321), all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

10 g  
30 g  
60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Protopic 0.1%

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**PROTOPIC 0,1 % SALVA (TUB 10 g)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Protopic 0,1 % salva  
takrolimusmonohydrat  
Kutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 g

**6. ÖVRIGT**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25°C.

EU/1/02/201/006

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**PROTOPIC 0,1 % SALVA (TUB 30 g, 60 g)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Protopic 0,1 % salva  
takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

1 g salva innehåller: 1,0 mg takrolimus (som monohydrat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321), all-*rac-α*- tokoferol.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

30 g

60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/02/201/003 30 g

EU/1/02/201/004 60 g

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING**

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till användaren

### Protopic 0,03 % salva takrolimusmonohydrat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Protopic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Protopic
3. Hur du använder Protopic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Protopic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Protopic är och vad det används för**

Den aktiva substansen i Protopic, takrolimusmonohydrat, är ett immunmodulerande medel.

Protopic 0,03 % salva används för att behandla måttlig till svår atopisk dermatit (eksem) hos vuxna som inte fått tillräcklig effekt av eller inte tål konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider och hos barn (2 år och äldre) som inte fått tillräcklig effekt av konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

När måttlig till svår atopisk dermatit är helt eller nästan utläkt, efter upp till 6 veckors behandling av ett eksemutbrott, och om du brukar få eksemutbrott ofta (4 gånger per år eller mer), kan det vara möjligt att förhindra att eksemutbrotten kommer tillbaka eller att förlänga tiden då du inte har något utbrott, genom att använda Protopic 0,03 % salva två gånger per vecka.

Vid atopisk dermatit orsakar en överreaktion i hudens immunsystem inflammation i huden (klåda, rodnad, torrhet). Protopic förändrar den onormala immunreaktionen och lindrar inflammationen och klådan i huden.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Protopic**

##### **Använd inte Protopic**

- Om du är allergisk mot takrolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Protopic:

- Om du har **leversvikt**.
- Om du har någon form av **hudcancer** (tumörer) eller om du har ett **försvagat immunförsvar** (immunbrist), oavsett anledning.
- Om du har en **ärfdig hudbarriärsjukdom** som Nethertons syndrom, lamelläriktyos (hud som fjällar kraftigt, beroende på att det yttersta hudlagret är förtjockat), eller om du har **generell erythrodermi** (röd, inflammerad, flagnande hud på hela kroppen).

- Om du har kutan Graft versus Host-sjukdom (en immunreaktion i huden som är en vanlig komplikation hos patienter som genomgått benmärgstransplantation).
- Om du har **svullna lymfknotor** i början av behandlingen. Om dina lymfknotor svullnar under behandlingen med Protopic ska du rådgöra med din läkare.
- Om du har **infekterat eksem**. Använd inte salvan på infekterat eksem.
- Om du märker någon **förändring i hudens utseende**, ska du kontakta din läkare.
- Baserat på resultaten från långtidsstudier och erfarenhet har inget samband mellan behandling med Protopic salva och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras.
- Undvik att utsätta huden för solljus under längre perioder och konstgjort solljus som solarier. Om du vistas mycket utomhus efter att du använt Protopic, bör du använda solskydd och bära löst sittande kläder som skyddar huden mot solljus. Fråga din läkare om råd angående andra lämpliga sätt att skydda dig mot solen. Om du har förskrivits ljusterapi, ska du meddela din läkare att du använder Protopic, eftersom samtidig behandling med Protopic och ljusterapi inte rekommenderas.
- Om din läkare ordinerar behandling med Protopic två gånger per vecka, för att hålla eksemet borta, ska ditt tillstånd utvärderas av läkare åtminstone en gång per år, även om sjukdomen är under kontroll. För barn ska ett uppehåll göras i underhållsbehandlingen efter 12 månader, för att kunna bedöma om fortsatt behandling behövs.
- Det rekommenderas att använda Protopic salvan med lägsta möjliga styrka och den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid. Detta beslut bör baseras på din läkares bedömning av hur ditt eksem svarar på Protopic salvan.

### **Barn**

- Protopic salva **är inte godkänd för behandling av barn under 2 år**. Salvan ska därför inte användas på denna åldersgrupp. Rådgör med din läkare.
- Effekten av behandling med Protopic på ett immunförsvar under utveckling hos barn, särskilt unga barn, har inte utretts.

### **Andra läkemedel, kosmetika och Protopic**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du kan använda mjukgörande krämer och hudlotion under behandling med Protopic, men dessa produkter ska inte användas inom två timmar före och efter användning av Protopic.

Användning av Protopic samtidigt som andra läkemedel för utvärtes bruk eller vid samtidig behandling med orala kortikosteroider (t.ex. kortison) eller mediciner som påverkar immunsystemet har inte studerats.

### **Protopic med mat och alkohol**

När man använder Protopic kan intag av alkohol orsaka blodvallning eller rodnad och värmekänsla i huden eller ansiktet.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Protopic innehåller butylhydroxitoluen (E321)**

Protopic innehåller butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### 3. Hur du använder Protopic

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Applicera ett tunt lager Protopic på de drabbade hudområdena.
- Protopic kan användas på de flesta kroppsdelar, även ansikte och hals och i armbågs- och knäveck.
- Undvik att använda salvan på insidan av näsan eller munnen eller i ögonen. Om salvan kommer i kontakt med något av dessa områdenska den torkas bort noggrant och/eller sköljas bort med vatten.
- Täck inte över hudområden som behandlas med salvan med bandage eller liknande.
- Tvätta händerna efter att du använt Protopic, såvida inte dina händer också ska behandlas.
- Innan du använder Protopic efter att du duschat eller badat, ska huden vara helt torr.

#### Barn (2 år och äldre)

Använd Protopic 0,03 % salva två gånger dagligen under upp till tre veckor, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Därefter används salvan en gång dagligen på de drabbade hudområdena tills eksemet är borta.

#### Vuxna (16 år och äldre)

För vuxna patienter (16 år och äldre) finns det två styrkor av Protopic (Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva). Din läkare avgör vilken styrka som lämpar sig bäst för dig.

Behandlingen påbörjas vanligen med Protopic 0,1 % salva två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen tills eksemet är läkt. Beroende på effekten på ditt eksem avgör läkaren om du kan använda salvan mindre ofta eller om den lägre styrkan, Protopic 0,03 % salva, kan användas.

Behandla varje påverkat hudområde tills eksemet är borta. Förbättring sker vanligen inom en vecka. Om du inte märker någon förbättring inom två veckor, rådgör med din läkare om andra möjliga behandlingar.

Din läkare kan ordinera dig att använda Protopic salva två gånger per vecka, när eksemet är helt eller nästan utläkt (Protopic 0,03 % för barn och Protopic 0,1 % för vuxna). Protopic salva ska då användas en gång per dag två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där du vanligtvis får eksem. Det ska gå 2 – 3 dagar utan Protopicbehandling mellan varje behandlingstillfälle.

Om sjukdomssymtomen återkommer, bör du använda Protopic två gånger dagligen, på samma sätt som beskrivs ovan, och kontakta din läkare för att se över behandlingen.

#### Om du råkar svälja salva

Om du av misstag sväljer salvan, tala med din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt. Försök inte att framkalla kräkning.

#### Om du har glömt att använda Protopic

Om du glömmet att stryka på salvan vid den tidpunkt då du ska göra det, gör det genast när du kommer ihåg det och fortsätt sedan som tidigare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- brännande känsla och klåda

Dessa symtom är normalt milda till måttliga och försvinner vanligtvis inom en vecka efter påbörjad behandling.

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- rodnad
- värmekänsla
- smärta
- ökad känslighet i huden (särskilt för värme och kyla)
- krypningar i huden
- utslag
- lokala hudreaktioner oavsett orsak; en reaktion kan vara inflammerade eller infekterade hårsäckar, herpesvirusinfektioner (t.ex. munsår, generaliserade herpes simplex-infektioner)
- rodnad i ansiktet eller hudirritation efter intag av alkohol

Mindre vanliga (kan drabba färre än 1 av 100 personer):

- akne

Efter behandling två gånger i veckan har infektioner på behandlingsstället rapporterats hos barn och vuxna. Impetigo, en yttlig bakteriell hudinfektion som normalt ger blåsor eller sår på huden, har rapporterats hos barn.

Rosacea (rodnad i ansiktet), rosacealiknande hudinflammation, lentigo (platta bruna fläckar på huden), ödem (vätskeansamling) på det ställe salvan har använts, samt herpesinfektion i ögat, har rapporterats efter att produkten introducerades på marknaden.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Protopic ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är takrolimusmonohydrat.  
1 g Protopic 0,03 % salva innehåller 0,3 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt bivax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321) och all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Protopic är en vit till något gulaktig salva. Den tillhandahålls i tuber som innehåller 10, 30 eller 60 gram salva. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Protopic finns tillgängligt i två styrkor (Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva).

**Innehavare av godkännande för försäljning**

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

**Tillverkare**

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 225 992 272

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

**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 SA  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel: +370 37 408 681

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

E.J. Busuttill Ltd  
Tel: +356 2144 7184

**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**

Remedia d.o.o.  
Tel:+385 1 3778 770

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 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**

Biocodex SIA  
Tel: +371 6761 9365

**România**

LEO Pharma A/S România  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

PHARMAGAN d.o.o.  
Tel: +386 4 2366 700

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 5939 6236

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +44 1844 347333

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till användaren

### Protopic 0,1 % salva takrolimusmonohydrat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Protopic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Protopic
3. Hur du använder Protopic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Protopic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Protopic är och vad det används för

Den aktiva substansen i Protopic, takrolimusmonohydrat, är ett immunmodulerande medel.

Protopic 0,1 % salva används för att behandla måttlig till svår atopisk dermatit (eksem) hos vuxna som inte fått tillräcklig effekt av eller inte tål konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

När måttlig till svår atopisk dermatit är helt eller nästan utläkt, efter upp till 6 veckors behandling av ett eksemutbrott, och om du brukar få eksemutbrott ofta (4 gånger per år eller mer), kan det vara möjligt att förhindra att eksemutbrotten kommer tillbaka eller att förlänga tiden då du inte har något utbrott, genom att använda Protopic 0,1 % salva två gånger per vecka.

Vid atopisk dermatit orsakar en överreaktion i hudens immunsystem inflammation i huden (klåda, rodnad, torrhet). Protopic förändrar den onormala immunreaktionen och lindrar inflammationen och klådan i huden.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder Protopic

##### Använd inte Protopic

- Om du är allergisk mot takrolimus eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) eller mot makrolidantibiotika (t.ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

##### Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Protopic:

- Om du har **leversvikt**.
- Om du har någon form av **hudcancer** (tumörer) eller om du har ett **försvagat immunförsvar** (immunbrist), oavsett anledning.
- Om du har en **ärfdig hudbarriärsjukdom** som Nethertons syndrom, lamelläriktyos (hud som fjällar kraftigt, beroende på att det yttersta hudlagret är förtjockat), eller om du har **generell erythrodermi** (röd, inflammerad, flagnande hud på hela kroppen).
- Om du har kutan Graft versus Host-sjukdom (en immunreaktion i huden som är en vanlig komplikation hos patienter som genomgått benmärgstransplantation).

- Om du har **svullna lymfknotor** i början av behandlingen. Om dina lymfknotor svullnar under behandlingen med Protopic ska du rådgröra med din läkare.
- Om du har **infekterat eksem**. Använd inte salvan på infekterat eksem.
- Om du märker någon **förändring i hudens utseende**, ska du kontakta din läkare.
- Baserat på resultaten från långtidsstudier och erfarenhet har inget samband mellan behandling med Protopic salva och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras.
- Undvik att utsätta huden för solljus under längre perioder och konstgjort solljus som solarier. Om du vistas mycket utomhus efter att du använt Protopic, bör du använda solskydd och bära löst sittande kläder som skyddar huden mot solljus. Fråga din läkare om råd angående andra lämpliga sätt att skydda dig mot solen. Om du har förskrivits ljusterapi, ska du meddela din läkare att du använder Protopic, eftersom samtidig behandling med Protopic och ljusterapi inte rekommenderas.
- Om din läkare ordinerar behandling med Protopic två gånger per vecka, för att hålla eksemet borta, ska ditt tillstånd utvärderas av läkare åtminstone en gång per år, även om sjukdomen är under kontroll. För barn ska ett uppehåll göras i underhållsbehandlingen efter 12 månader, för att kunna bedöma om fortsatt behandling behövs.
- Det rekommenderas att använda Protopic salvan med lägsta möjliga styrka och den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid. Detta beslut bör baseras på din läkares bedömning av hur ditt eksem svarar på Protopic salvan.

### **Barn**

- Protopic 0,1 % salva är **inte godkänd för behandling av barn under 16 år**. Salvan ska därför inte användas på denna åldersgrupp. Rådgrör med din läkare.
- Effekten av behandling med Protopic på ett immunförsvar under utveckling hos barn, särskilt unga barn, har inte utretts.

### **Andra läkemedel, kosmetika och Protopic**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Du kan använda mjukgörande krämer och hudlotion under behandling med Protopic, men dessa produkter ska inte användas inom två timmar före och efter användning av Protopic.

Användning av Protopic samtidigt som andra läkemedel för utvärtes bruk eller vid samtidig behandling med orala kortikosteroider (t.ex. kortison) eller mediciner som påverkar immunsystemet har inte studerats.

### **Protopic med mat och alkohol**

När man använder Protopic kan intag av alkohol orsaka blodvallning eller rodnad och värmekänsla i huden eller ansiktet.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### **Protopic innehåller butylhydroxitoluen (E321)**

Protopic innehåller butylhydroxitoluen (E321) som kan ge lokala hudreaktioner (t ex kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

## **3. Hur du använder Protopic**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkares anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.



- Applicera ett tunt lager Protopic på de drabbade hudområdena.
- Protopic kan användas på de flesta kroppsdelar, även ansikte och hals och i armbågs- och knäveck.
- Undvik att använda salvan på insidan av näsan eller munnen eller i ögonen. Om salvan kommer i kontakt med något av dessa områden ska den torkas bort noggrant och/eller sköljas bort med vatten.
- Täck inte över hudområden som behandlas med salvan med bandage eller liknande.
- Tvätta händerna efter att du använt Protopic, såvida inte dina händer också ska behandlas.
- Innan du använder Protopic efter att du duschat eller badat, ska huden vara helt torr.

### **Vuxna (16 år och äldre)**

För vuxna patienter (16 år och äldre) finns det två styrkor av Protopic (Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva). Din läkare avgör vilken styrka som lämpar sig bäst för dig.

Behandlingen påbörjas vanligen med Protopic 0,1 % salva två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen tills eksemet är läkt. Beroende på effekten på ditt eksem avgör läkaren om du kan använda salvan mindre ofta eller om den lägre styrkan, Protopic 0,03 % salva, kan användas.

Behandla varje påverkat hudområde tills eksemet är borta. Förbättring sker vanligen inom en vecka. Om du inte märker någon förbättring inom två veckor, rådgör med din läkare om andra möjliga behandlingar.

Din läkare kan ordinera dig att använda Protopic 0,1 % salva två gånger per vecka, när eksemet är helt eller nästan utläkt. Protopic 0,1 % salva ska då användas en gång per dag två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där du vanligtvis får eksem. Det ska gå 2 – 3 dagar utan Protopicbehandling mellan varje behandlingstillfälle.

Om sjukdomssymtomen återkommer, bör du använda Protopic två gånger dagligen, på samma sätt som beskrivs ovan, och kontakta din läkare för att se över behandlingen.

### **Om du råkar svälja salva**

Om du av misstag sväljer salvan, tala med din läkare eller apotekspersonal så snart som möjligt. Försök inte att framkalla kräkning.

### **Om du har glömt att använda Protopic**

Om du glömmet att stryka på salvan vid den tidpunkt då du ska göra det, gör det genast när du kommer ihåg det och fortsätt sedan som tidigare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan drabba fler än 1 av 10 personer):

- brännande känsla och klåda

Dessa symtom är normalt milda till måttliga och försvinner vanligtvis inom en vecka efter påbörjad behandling.

Vanliga (kan drabba upp till 1 av 10 personer):

- rodnad
- värmekänsla
- smärta
- ökad känslighet i huden (särskilt för värme och kyla)
- krypningar i huden

- utslag
- lokala hudreaktioner oavsett orsak; en reaktion kan vara inflammerade eller infekterade hårsäckar, herpesvirusinfektioner (t.ex. munsår, generaliserade herpes simplex-infektioner)
- rodnad i ansiktet eller hudirritation efter intag av alkohol

Mindre vanliga (kan drabba färre än 1 av 100 personer):

- akne

Efter behandling två gånger i veckan har infektioner på behandlingsstället rapporterats hos vuxna.

Rosacea (rodnad i ansiktet), rosacealiknande hudinflammation, lentigo (platta bruna fläckar på huden), ödem (vätskeansamling) på det ställe salvan har använts, samt herpesinfektion i ögat, har rapporterats efter att produkten introducerades på marknaden.

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Protopic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimusmonohydrat.  
1 g Protopic 0,1 % salva innehåller 1,0 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt bivax, fast paraffin, butylhydroxitoluen (E321) och all-*rac*- $\alpha$ -tokoferol.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Protopic är en vit till något gulaktig salva. Den tillhandahålls i tuber som innehåller 10, 30 eller 60 gram salva. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras. Protopic finns tillgängligt i två styrkor (Protopic 0,03 % och Protopic 0,1 % salva).

### Innehavare av godkännande för försäljning

LEO Pharma A/S  
Industriparken 55  
2750 Ballerup  
Danmark

### Tillverkare

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
County Kerry  
Irland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Borola Ltd  
Тел.: +359 2 9156 136

**Česká republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +420 225 992 272

**Danmark**

LEO Pharma AB  
Tlf: +45 70 22 49 11

**Deutschland**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +49 6102 2010

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

**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 SA  
Tél: +33 1 3014 40 00

**Hrvatska**

Remedia d.o.o.  
Tel:+385 1 3778 770

**Ireland**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +353 1 490 8924

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel: +370 37 408 681

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

LEO Pharma  
Tel: +36 1 888 0525

**Malta**

E.J. Busuttill Ltd  
Tel: +356 2144 7184

**Nederland**

LEO Pharma B.V.  
Tel: +31 205104141

**Norge**

LEO Pharma AS  
Tlf: +47 22514900

**Österreich**

LEO Pharma GmbH  
Tel: +43 1 503 6979

**Polska**

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

**Portugal**

LEO Farmacêuticos Lda.  
Tel: +351 21 711 0760

**România**

LEO Pharma A/S România  
Tel: +40 213121963

**Slovenija**

PHARMAGAN d.o.o.  
Tel: +386 4 2366 700

**Slovenská republika**

LEO Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 5939 6236

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: +371 6761 9365

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

LEO Pharma AB  
Tel: +46 40 3522 00

**United Kingdom**

LEO Laboratories Ltd  
Tel: +44 1844 347333

**Denna bipacksedel ändrades senast.**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.