

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopy 0,03% salve

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g Protopy 0,03% salve indeholder 0,3 mg tacrolimus som tacrolimus monohydrat (0,03%).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Salve

Hvid til svagt gullig salve.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider. Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos børn (2 år og ældre), der ikke har responderet tilfredsstillende på konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Behandling skal være periodisk og ikke vedvarende.

Protopy salve skal påsmøres i et tyndt lag på det afficerede hudområde. Protopy salve kan benyttes overalt på kroppen, inklusive ansigt, hals og extremiteternes flexorsider, men ikke på slimhinder. Protopy salve må ikke benyttes under occlusion (se pkt. 4.4).

Et afficeret hudområde skal behandles med Protopy indtil læsionen er helet, hvorefter behandlingen bør ophøre. Man ser almindeligvis bedring efter 1 uges behandling. Hvis der ikke er tegn på bedring efter 2 ugers behandling, bør anden behandling overvejes. Protopy kan benyttes til korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandling bør genoptages ved de første tegn på tilbagevenden (opblussen) af sygdomssymptomerne.

Protopy er ikke anbefalet til brug hos børn under 2 år før yderligere data er tilgængelige.

#### Behandling af børn (2 år gamle og ældre)

Behandlingen bør begynde med applikation to gange om dagen i indtil 3 uger. Derefter bør hyppigheden af applikationer reduceres til en gang om dagen indtil læsionen er helet (se pkt. 4.4).

#### Behandling af voksne (16 år gamle og ældre)

Protopy findes i 2 styrker, Protopy 0,03% og Protopy 0,1% salve. Behandlingen bør begynde med Protopy 0,1% to gange om dagen indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage skal man genoptage behandling med Protopy 0,1% to gange om dagen. Hvis den kliniske tilstand tillader det, bør man forsøge at reducere hyppigheden af applikationer eller benytte den svagere Protopy 0,03% salve.

#### Behandling af ældre (65 år gamle og ældre)

Der er ikke blevet foretaget specielle studier med ældre patienter. De kliniske erfaringer med denne patientpopulation tyder imidlertid ikke på at det er nødvendigt at justere doseringen.

Da man har benyttet afbrudte behandlingsperioder i de kliniske afprøvninger, ved man ikke om aftrapning af doseringen vil kunne reducere hyppigheden af recidiver.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for macrolider generelt, over for tacrolimus eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Protopy må ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling som forårsager immunsuppression.

Virkningen af behandling med Protopy salve på det ikke færdigudviklede immunsystem hos børn, specielt mindre børn, kendes endnu ikke, hvilket må tages med i overvejelserne ved ordination til denne aldersgruppe (se pkt. 4.1).

Så længe hudområder behandles med Protopy salve skal hudens eksponering for sollys minimeres og brug af ultraviolet (UV) lys fra et solarium, behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) undgås (se pkt. 5.3). Lægen bør anvisne patienterne egnede solbeskyttelsesmetoder, som f.eks. minimering af den tid, der tilbringes i solen, brug af solbeskyttende cremer samt tildækning af huden med passende beklædning. Protopy salve må ikke anvendes på læsioner som bedømmes for at være potentielt maligne eller præmaligne.

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

Protopy salve er ikke blevet afprøvet for effekt og tolerabilitet ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Protopy salve skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hud infektioner. Behandling med Protopy kan øge risikoen for infektion med herpes virus (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelsessår], Kaposi's varicelliforme eruption). Man bør tage disse infektioner i betragtning når man vurderer risici og fordele ved Protopy.

Ved langtidsbehandling (dvs. flere år) er potentialet for lokal immunsuppression (der muligvis kan medføre infektioner eller maligne hudlidelser) ukendt (se pkt. 5.1).

Protopy indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcinurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcinurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Der er rapporteret tilfælde af maligniteter, inkl. hud og andre typer lymfom hos patienter, som bruger tacrolimus salve (se pkt 4.8). Patienter med atopisk dermatit behandlet med Protopy er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimus niveauer.

Lymphadenopati er i sjældne tilfælde (0,8%) set i kliniske afprøvninger. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika.

Transplanterede patienter, der får immunsuppressiv behandling (f.eks. systemisk tacrolimus) har en øget risiko for at udvikle lymfomer, hvorfor patienter, der behandles med Protopy og udvikler lymphadenopati bør følges nøje for at sikre, at lymphadenopatien helbredes. Lymphadenopati som er kendt ved initiering af behandlingen skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymphadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke

kan finde en klar årsag til lymphadenopati, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose bør behandlingen med Protopy seponeres.

Man skal undgå kontakt med øjne eller slimhinder. Hvis der alligevel kommer salve på disse områder, skal salven tørres grundigt af og/eller skylles af med vand.

Brug af Protopy salve under occlusion er ikke undersøgt på patienter. Occlusionsforbinding anbefales ikke.

Som ved alle andre hudmidler, bør patienten vaske hænder efter påsmøring, med mindre man også ønsker at behandle hænderne.

Tacrolimus er ekstensivt metaboliseret i leveren, og selv om blodkoncentrationerne er lave i forbindelse med lokalbehandling, bør man udvise forsigtighed ved brug af salven til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Det kan ikke anbefales at benytte Protopy salve til patienter med genetisk epidermale barriere-defekter som Netherton's syndrome på grund af potentialet for permanent øget systemisk absorption af tacrolimus. Protopys tolerabilitet ved behandling af patienter med generaliseret erythrodermi er ikke undersøgt.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Protopy anvendes til patienter som skal have et stort hudareal behandlet over en længere tidsperiode, især til børn (se pkt. 4.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle lokale interaktionsstudier med Protopy salve.

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

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

Man har ikke undersøgt den mulige interaktion mellem vaccination og brug af Protopy salve. På grund af risikoen for manglende effekt af vaccinationer, bør man vaccinere før start på behandling eller i behandlingsfri intervaller med en periode på 14 dage mellem den sidste påsmøring af Protopy salve og vaccination. Ved brug af levende, afsvækkede vacciner bør perioden øges til 28 dage eller man må overveje at bruge anden vaccine.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af tacrolimus salve hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved systemisk administrering (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Protopy salve bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Efter systemisk administrering udskilles tacrolimus i modermælken. Selv om den systemiske eksponering er lav ved brug af Protopy salve bør kvinder i behandling med Protopy salve ikke amme.

#### 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Da Protopy salve benyttes lokalt, er det usandsynligt, at det påvirker evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

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

Bivirkninger, der formodes at være relaterede til behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ( $> 1/10$ ), almindelig ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) og usædvanlig ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

##### Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Meget almindelig: Brænden på applikationsstedet, kløe på applikationsstedet

Almindelig: Varme på applikationsstedet, erythem på applikationsstedet, smerte på applikationsstedet, irritation på applikationsstedet, paræstesi på applikationsstedet, udslæt på applikationsstedet

##### Infektøse og parasitære sygdomme

Almindelig: Herpes virus infektioner (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelssår], Kaposi's varicelliforme eruption)

##### Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelig: Folliculitis, pruritus

Usædvanlig: Acne

##### Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: Paræstesi og dysæstesi (hyperæsthesi brændende følelse)

##### Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Almindelig: Alkoholintolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af alkohol)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføringen:

Sygdomme i hud og subkutant væv: Rosacea

Postmarketing: Der er rapporteret maligniteter inkl. kutane og andre typer lymfomer og hudcancer hos patienter behandlet med tacrolimus salve (se pkt. 4.4).

#### 4.9 Overdosering

Overdosering som følge af lokal applikation er usandsynlig.

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dermatologiske midler, andre, ATC-kode: D11AX14

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

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

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

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

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

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

#### Resultater fra kliniske studier med patienter

Effekt og tolerabilitet er blevet undersøgt i mere end 13.500 patienter behandlet med tacrolimus salve i fase I til fase III kliniske afprøvninger. Data fra fire større afprøvninger bliver vist her.

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

Tabel 1 Effekt ved måned 3

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

§ Lokal kortikosteroidbehandling = 0,1% hydrokortison butyrat på krop og ekstremiteter, 1% hydrokortison acetat på ansigt og hals.

§§ højere værdi = større bedring

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

I den anden kliniske afprøvning blev børn i alderen 2 år til 15 år med moderat til svær atopisk dermatitis behandlet 2 gange om dagen i 3 uger med 0,03% tacrolimus salve 0,1% tacrolimus salve eller 1% hydrokortison acetat salve. Den primære parameter var area-under-the curve (AUC) af mEASI som procent af baseline mean værdien i behandlingsperioden. Resultaterne af denne

multicenter, dobbelt-blind, randomiserede afprøvning viste at tacrolimus salve, 0,03% og 0,1% har signifikant bedre effekt ( $p < 0,001$  for begge) end 1% hydrokortison acetat salve (Tabel 2).

Tabel 2 Effekt ved uge 3

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

§ mindre værdier = større positiv effekt

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

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

Tabel 3 Effekt ved uge 3

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

§ højere værdi = større bedring

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

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

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

### Fordeling

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

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

### Metabolisme

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

### Eliminering

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

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

### Kronisk toksicitet og lokal tolerabilitet

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

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

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

### Mutagenicitet

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



### Carcinogenicitet

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

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal carcinogenicitet på mus hvor man benyttede 0,1% salve. I denne undersøgelse fandt man en øget forekomst af lymfomer på grund af den høje systemiske eksponering.

I et fotocarcinogenicitets studie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimus salve og UV bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimus salven viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære carcinomer) samt et øget antal tumorer. Det er uklart om effekten skyldes en systemisk immunosuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes da potentialet for lokal immunosuppression ved langtidsbrug af tacrolimus salve er ukendt.

### Teratogenicitet

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Hvid vaselin  
Paraffinolie  
Propylenkarbonat  
Hvidt voks  
Paraffin

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

### **6.5 Emballage (art og indhold)**

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

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

### **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 28/02/2002  
Dato for fornyelse: 20/11/2006

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Protopy 0,1% salve

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g Protopy 0,1% salve indeholder 1,0 mg tacrolimus som tacrolimus monohydrat (0,1%).

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Salve

Hvid til svagt gullig salve.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

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

Behandling skal være periodisk og ikke vedvarende.

Protopy salve skal påsmøres i et tyndt lag på det afficerede hudområde. Protopy salve kan benyttes overalt på kroppen, inklusive ansigt, hals og extremiteternes flexorsider, men ikke på slimhinder. Protopy salve må ikke benyttes under occlusion (se pkt. 4.4).

Et afficeret hudområde skal behandles med Protopy indtil læsionen er helet, hvorefter behandlingen bør ophøre. Man ser almindeligvis bedring efter 1 uges behandling. Hvis der ikke er tegn på bedring efter 2 ugers behandling, bør anden behandling overvejes. Protopy kan benyttes til korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandling bør genoptages ved de første tegn på tilbagevenden (opblussen) af sygdomssymptomerne.

Protopy er ikke anbefalet til brug hos børn under 2 år før yderligere data er tilgængelige

#### Behandling af voksne (16 år gamle og ældre)

Protopy findes i 2 styrker, Protopy 0,03% og Protopy 0,1% salve. Behandlingen bør begynde med Protopy 0,1% to gange om dagen indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage skal man genoptage behandling med Protopy 0,1% to gange om dagen. Hvis den kliniske tilstand tillader det, bør man forsøge at reducere hyppigheden af applikationer eller benytte den svagere Protopy 0,03% salve.

#### Behandling af ældre (65 år gamle og ældre)

Der er ikke blevet foretaget specielle studier med ældre patienter. De kliniske erfaringer med denne patientpopulation tyder imidlertid ikke på at det er nødvendigt at justere doseringen.

Da man har benyttet afbrudte behandlingsperioder i de kliniske afprøvninger, ved man ikke om aftrapning af doseringen vil kunne reducere hyppigheden af recidiver.

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for macrolider generelt, over for tacrolimus eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Protopy må ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling som forårsager immunsuppression.

Så længe hudområder behandles med Protopy salve skal hudens eksponering for sollys minimeres og brug af ultraviolet (UV) lys fra et solarium, behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) undgås (se pkt. 5.3). Lægen bør anvisne patienterne egnede solbeskyttelsesmetoder, som f.eks. minimering af den tid, der tilbringes i solen, brug af solbeskyttende cremer samt tildækning af huden med passende beklædning. Protopy salve må ikke anvendes på læsioner som bedømmes for at være potentielt maligne eller præmaligne.

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

Protopy salve er ikke blevet afprøvet for effekt og tolerabilitet ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Protopy salve skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hud infektioner. Behandling med Protopy kan øge risikoen for infektion med herpes virus (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelsessår], Kaposi's varicelliforme eruption). Man bør tage disse infektioner i betragtning når man vurderer risici og fordele ved Protopy.

Ved langtidsbehandling (dvs. flere år) er potentialet for lokal immunsuppression (der muligvis kan medføre infektioner eller maligne hudlidelser) ukendt (se pkt. 5.1).

Protopy indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcinurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcinurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Der er rapporteret tilfælde af maligniteter, inkl. hud og andre typer lymfom hos patienter, som bruger tacrolimus salve (se pkt 4.8). Patienter med atopisk dermatit behandlet med Protopy er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimus niveauer.

Lymphadenopati er i sjældne tilfælde (0,8%) set i kliniske afprøvninger. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika. Transplanterede patienter, der får immunsuppressiv behandling (f.eks. systemisk tacrolimus) har en øget risiko for at udvikle lymfomer, hvorfor patienter, der behandles med Protopy og udvikler lymphadenopati bør følges nøje for at sikre, at lymphadenopati helbredes. Lymphadenopati som er kendt ved initiering af behandlingen skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymphadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke kan finde en klar årsag til lymphadenopati, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose bør behandlingen med Protopy seponeres.

Man skal undgå kontakt med øjne eller slimhinder. Hvis der alligevel kommer salve på disse områder, skal salven tørres grundigt af og/eller skylles af med vand.

Brug af Protopy salve under occlusion er ikke undersøgt på patienter. Occlusionsforbinding anbefales ikke.

Som ved alle andre hudmidler, bør patienten vaske hænder efter påsmøring, med mindre man også ønsker at behandle hænderne.

Tacrolimus er ekstensivt metaboliseret i leveren, og selv om blodkoncentrationerne er lave i forbindelse med lokalbehandling, bør man udvise forsigtighed ved brug af salven til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Det kan ikke anbefales at benytte Protopy salve til patienter med genetisk epidermale barriere defekter som Netherton's syndrome på grund af potentialet for permanent øget systemisk absorption af tacrolimus. Protopys tolerabilitet ved behandling af patienter med generaliseret erythrodermi er ikke undersøgt.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Protopy anvendes til patienter som skal have et stort hudareal behandlet over en længere tidsperiode, især til børn (se pkt. 4.2).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle lokale interaktionsstudier med Protopy salve.

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

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

Man har ikke undersøgt den mulige interaktion mellem vaccination og brug af Protopy salve. På grund af risikoen for manglende effekt af vaccinationer, bør man vaccinere før start på behandling eller i behandlingsfri intervaller med en periode på 14 dage mellem den sidste påsmøring af Protopy salve og vaccination. Ved brug af levende, afsvækkede vacciner bør perioden øges til 28 dage eller man må overveje at bruge anden vaccine.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af tacrolimus salve hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved systemisk administrering (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Protopy salve bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Efter systemisk administrering udskilles tacrolimus i modermælken. Selv om den systemiske eksponering er lav ved brug af Protopy salve bør kvinder i behandling med Protopy salve ikke amme.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Da Protopy salve benyttes lokalt, er det usandsynligt, at det påvirker evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

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

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

Bivirkninger, der formodes at være relaterede til behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ( $> 1/10$ ), almindelig ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) og usædvanlig ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

#### Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet

Meget almindelig: Brænden på applikationsstedet, kløe på applikationsstedet

Almindelig: Varme på applikationsstedet, erythem på applikationsstedet, smerte på applikationsstedet, irritation på applikationsstedet, paræstesi på applikationsstedet, udslæt på applikationsstedet

#### Infektiøse og parasitære sygdomme

Almindelig: Herpes virus infektioner (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelsessår], Kaposi's varicelliforme eruption)

#### Sygdomme i hud og subkutane væv

Almindelig: Folliculitis, pruritus

Usædvanlig: Acne

#### Sygdomme i nervesystemet

Almindelig: Paræstesi og dysæstesi (hyperæsthesi brændende følelse)

#### Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme

Almindelig: Alkoholintolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af alkohol)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføringen:

Sygdomme i hud og subkutan væv: Rosacea

Postmarketing: Der er rapporteret maligniteter inkl. kutane og andre typer lymfomer og hudcancer hos patienter behandlet med tacrolimus salve (se pkt. 4.4).

## 4.9 Overdosering

Overdosering som følge af lokal applikation er usandsynlig.

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dermatologiske midler, andre, ATC-kode: D11AX14

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

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

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

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

I dyr undertrykker tacrolimus salve inflammatoriske reaktioner i eksperimentelle og spontane dermatitismodeller, der ligner den humane atopiske dermatitis. Tacrolimus salve reducerede ikke hudtykkelsen og gav ikke hudatrofi i dyremodeller. Hos patienter med atopisk dermatitis var bedringen af hudlæsioner under salvebehandling med tacrolimus ledsaget af reduceret Fc receptor expression på Langerhanske celler og en reduktion af deres hyperstimulerende effekt på T-celler. Tacrolimus salve har ingen effekt på kollagensyntesen hos mennesker.

#### Resultater fra kliniske studier med patienter

Effekt og tolerabilitet er blevet undersøgt i mere end 13.500 patienter behandlet med tacrolimus salve i fase I til fase III kliniske afprøvninger. Data fra fire større afprøvninger bliver vist her.

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

Tabel 1 Effekt ved måned 3

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

§ Lokal kortikosteroidbehandling = 0,1% hydrokortison butyrat på krop og ekstremiteter, 1% hydrokortison acetat på ansigt og hals.

§§ højere værdi = større bedring

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

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

Tabel 2 Effekt ved uge 3

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

§ mindre værdier = større positiv effekt

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

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

Tabel 3 Effekt ved uge 3

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

§ højere værdi = større bedring

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

I det fjerde studie blev omkring 800 patienter ( $\geq 2$  år gamle) behandlet intermitterende eller kontinuerligt i op til 4 år med 0,1% tacrolimus salve i et åbent langtidsstudie af tolerabilitet med 300 patienter der blev behandlet i mindst 5 år og 79 patienter der blev behandlet i mindst 42 måneder. På basis af ændringerne fra baseline i EASI og arealet af afficeret område havde patienterne, uanset alder, bedring af den atopiske dermatitis ved alle de følgende målinger. Der var desuden ingen tegn på tab af effekt i studiets forløb. Den samlede incidens af bivirkninger mindskedes i studiets forløb for alle patienter uanset alder. De tre mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var influenzalignende symptomer (snue, forkølelse, influenza, infektioner i de øvre luftveje o.s.v.) kløe og en brændende fornemmelse i huden. Man så i dette langtidsstudie ingen bivirkninger, der ikke var rapporteret ved kortere behandlingstid og/eller tidligere studier.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

### Absorption

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

Flertallet af de patienter med atopisk dermatitis (voksne og børn), der er blevet behandlet med en enkelt eller med gentagen applikation af tacrolimus salve (0,03 - 0,1%), og spædbørn fra 5 måneders alderen behandlet med tacrolimus salve (0,03%), havde blodkoncentrationer  $< 1,0$  ng/ml. I de tilfælde man fandt blodkoncentrationer  $> 1$  ng/ml var disse kun af kort varighed. Den systemiske eksponering stiger med øgede behandlingsområder. Men både størrelsen og hastigheden af den lokale absorption falder i takt med, at huden heler. Hos både voksne og børn, der får behandlet 50% af kroppens



overflade, er den systemiske eksponering (dvs AUC) af tacrolimus fra Protopy cirka 30-gange mindre end hvad man finder ved orale immunosuppressive doser i nyre- og levertransplanterede patienter. Det vides ikke hvor lave tacrolimus blodkoncentrationer, der vil kunne give systemisk effekt. Der har ikke været tegn på systemisk akkumulation af tacrolimus i patienter (voksne og børn), der er blevet behandlet med tacrolimus salve i længere perioder (op til 1 år).

#### Fordeling

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

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

#### Metabolisme

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

#### Eliminering

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

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

#### Kronisk toksicitet og lokal tolerabilitet

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

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

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

#### Mutagenicitet

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

#### Carcinogenicitet

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

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal carcinogenicitet på mus hvor man benyttede 0,1% salve. I denne undersøgelse fandt man en øget forekomst af lymfomer på grund af den høje systemiske eksponering.

Et fotocarcinogenicitets studie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimus salve og UV bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimus salven viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære carcinomer) samt et øget antal tumorer. Det er uklart om effekten skyldes en systemisk immunosuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes da potentialet for lokal immunosuppression ved langtidsbrug af tacrolimus salve er ukendt.

#### Teratogenicitet

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Hvid vaselin  
Paraffinolie  
Propylenkarbonat  
Hvidt voks  
Paraffin

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C.

### **6.5 Emballage (art og indhold)**

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

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

### **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første tilladelse: 28/02/2002  
Dato for fornyelse: 20/11/2006

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{DD/MM/ ÅÅÅÅ }

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG II**

- A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE  
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lægemidlet er ikke læremiddel autoriseret til salg

**A. INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter begrænset recept (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG VIRKNINGSFULD ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**BILAG III**

**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

**A. ETIKETTERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

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

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Protopy 0,03% Salve  
Tacrolimus monohydrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

hvid vaselin, paraffinolie, propylenkarbonat, hvidt voks, paraffin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

10 g  
30 g  
60 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej**

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Protopy 0.03%

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**PROTOPY 0,03% SALVE (10 g TUBE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVej**

Protopy 0,03% Salve  
Tacrolimus monohydrat  
Kutan anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

10 g

**6. ANDET**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 25°C.

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

EU/1/02/202/005

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**PROTOPY 0,03% SALVE (30 g, 60 g TUBE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Protopy 0,03% Salve  
Tacrolimus monohydrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

hvid vaselin, paraffinolie, propylenkarbonat, hvidt voks, paraffin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

30 g

60 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej**

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

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

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Protopy 0,1% Salve  
Tacrolimus monohydrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

hvid vaselin, paraffinolie, propylenkarbonat, hvidt voks, paraffin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

10 g  
30 g  
60 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej**

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Protopy 0.1%

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**PROTOPY 0,1% SALVE (10 g TUBE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ**

Protopy 0,1% Salve  
Tacrolimus monohydrat  
Kutan anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

10 g

**6. ANDET**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 25°C.

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

EU/1/02/202/006

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**PROTOPY 0,1% SALVE (30 g, 60 g TUBE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Protopy 0,1% Salve  
Tacrolimus monohydrat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

hvid vaselin, paraffinolie, propylenkarbonat, hvidt voks, paraffin.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Salve

30 g

60 g

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej**

Kutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF  
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### Protopy 0,03% salve Tacrolimus monohydrat

#### Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

#### Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Protopy er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende Protopy
3. Hvordan De anvender Protopy
4. Hvilke mulige bivirkninger Protopy har
5. Hvordan De opbevarer Protopy
6. Yderligere oplysninger

### 1. HVAD PROTOPY ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

Det aktive stof i Protopy, tacrolimus monohydrat, er et immunmodulerende lægemiddel.

Protopy 0,03% salve benyttes til at behandle moderat til svær atopisk dermatitis (eksem) hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider og til børn (2 år og ældre), der ikke har responderet tilfredsstillende på konventionel behandling såsom topikale kortikosteroider. Ved atopisk dermatitis ses inflammation af huden (kløe, rødme og tørhed) på grund af en overreaktion af hudens immunsystem. Protopy dæmper den unormale hudreaktion og lindrer hudinflammation og kløe.

### 2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE PROTOPY

#### De bør ikke anvende Protopy

- Hvis De er allergisk (overfølsom) over for tacrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i Protopy eller til makrolide antibiotika (f.eks. azithromycin, clarithromycin, erythromycin).

#### Vær særlig forsigtig med at anvende Protopy

- Protopy salve er ikke godkendt til børn under 2 år. Derfor bør det ikke anvendes til denne aldersgruppe. Kontakt Deres læge.
- Virkningen af behandlingen med Protopy salve på det ikke færdigudviklede immunsystem hos børn, specielt mindre børn, kendes endnu ikke.
- Sikkerheden ved langtidsbrug af Protopy er ukendt. Ganske få personer, som har anvendt Protopy salve, har haft maligniteter (f.eks. hud eller lymfom). Der er imidlertid ikke vist en sammenhæng med behandling med Protopy salve.
- Hvis hudlæsionerne er inficerede. Smør ikke salven på inficerede hudlæsioner.
- Hvis De har nedsat leverfunktion. Tal med lægen før De begynder at bruge Protopy.
- Tal også med lægen før De bruger Protopy hvis De har hudmaligniteter (tumorer) eller hvis De har svækket immunforsvar uanset årsagen.
- Hvis De har en arvelig hudbarrierelidelse som f.eks. Netherton's syndrom eller hvis De lider af generaliseret erythrodermi (inflammatorisk rødmen og skoldning over hele kroppen). Tal med lægen før De begynder at bruge Protopy.

























