

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Protopic 0,03% smyrslí

2. INNIHALDSLÝSING

1 g af Protopic 0,03% smyrslí inniheldur 0,3 mg takrólímus sem takrólímus einhýdrat (0,03%).

Hjálparefni með þekkta verkun

Bútýlhýdroxýtólúen (E321) 15 míkrog/g smyrslí.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Smyrslí

Hvít eða gulleitt smyrslí.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Protopic 0,03% smyrslí er ætlað fullorðnum, unglingum og börnum frá 2 ára aldri.

Meðferð við ertiroða (flare)

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Til meðhöndlunar á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi hjá fullorðnum sem sýna óviðunandi svörun við eða óþol gagnvart hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar.

Börn (2 ára og eldri)

Til meðhöndlunar á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi hjá börnum sem hafa ekki svarað hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar, á viðunandi hátt.

Viðhaldsmeðferð

Meðferð á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi til að koma í veg fyrir ertiroða og til að lengja tíma án ertiroða hjá exemsjúklingum sem versna oft (þ.e. 4 sinnum eða oftar á ári) sem hafa áður svarað meðferð í allt að 6 vikur að hámarki, með takrólímus smyrslí tvisvar á sólarhring (áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að læknað sem hefja meðferð með Protopic hafi reynslu af greiningu og meðhöndlun á atópísku exemi.

Protopic fæst í tveimur styrkleikum, Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí.

Skammtar

Meðferð við ertiroða

Protopic má nota við skammtíameðferð og langtíameðferð með hléum. Meðferðin á ekki að vera samfelld til langs tíma.

Meðferð með Protopic skal hefja þegar fyrstu einkenni birtast. Meðhöndla skal hvert sjúkt húðsvæði með Protopic þar til áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar.

Eftir það er talið að sjúklingum nægi viðhaldsmeðferð (sjá hér á eftir). Við fyrstu merki um endurkomu einkenna sjúkdómsins (ertiroða) skal hefja meðferð á ný.

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Hefja skal meðferð með Protopic 0,1% tvisvar á sólarhring og halda skal meðferð áfram þar til áverkar eru horfnir. Ef einkennin koma fram aftur skal hefja meðferð með Protopic 0,1% tvisvar á sólarhring á ný. Ef klínískt ástand leyfir skal reyna að bera kremið sjaldnar á eða nota minni styrkleikann af smyrslinu, Protopic 0,03%.

Almennt verður vart við bata innan viku eftir að meðferð er hafin. Ef engin merki um bata koma fram eftir tveggja vikna meðferð skal íhuga aðra meðferð.

Aldraðir

Ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir hjá öldruðum. Hins vegar hefur klínísk reynsla sem liggur fyrir hjá þessum hópi sjúklinga ekki sýnt fram á neina þörf á skammtaaðlögun.

Börn

Börn (2 ára og eldri) skulu nota minni styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslíð. Hefja skal meðferð tvisvar á sólarhring í allt að þrjár vikur. Eftir það skal bera kremið á einu sinni á sólarhring þar til áverkar eru horfnir (sjá kafla 4.4).

Ekki skal nota Protopic smyrslí fyrir börn yngri en 2 ára þar til frekari gögn liggja fyrir.

Viðhaldsmeðferð

Viðhaldsmeðferð hentar sjúklingum sem svara 6 vikna meðferð með því að nota takrólímus smyrslí tvisvar á sólarhring (áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar).

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Fullorðnir sjúklingar skulu nota Protopic 0,1% smyrslí.

Til að fyrirbyggja myndun ertiroða á að bera Protopic smyrslí á einu sinni á sólarhring tvisvar í viku (t.d. á mánudögum og fimmtudögum) á svæði þar sem atópískt exem kemur yfirleitt fram. Látið 2-3 daga líða án þess að bera Protopic á húðina.

Læknirinn á að meta ástand sjúklings eftir 12 mánuði og taka ákvörðun um hvort halda skuli áfram viðhaldsmeðferð án upplýsinga um öryggi viðhaldsmeðferðar umfram 12 mánuði.

Ef einkenni ertiroða koma fram aftur skal hefja meðferð tvisvar á sólarhring á ný (sjá kafla um meðferð við ertiroða hér fyrir ofan).

Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á öldruðum (sjá kafla um meðferð við ertiroða hér á undan).

Börn

Börn (2 ára og eldri) skulu nota minni styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslíð. Til að fyrirbyggja myndun ertiroða á að bera Protopic smyrslí á einu sinni á sólarhring tvisvar í viku (t.d. á mánudögum og fimmtudögum) á svæði þar sem atópískt exem kemur yfirleitt fram. Látið 2-3 daga líða án þess að bera Protopic á húðina.

Við mat á ástandi barns eftir 12 mánaða meðferð skal meðal annars rjúfa meðferð til að áætla þörfina á að halda meðferðarkúrnum áfram og meta framgang sjúkdómsins.

Ekki skal nota Protopic smyrslí fyrir börn yngri en 2 ára þar til frekari gögn liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Protopic smyrslí skal bera í þunnu lagi á sjúkt húðsvæði eða svæði þar sem einkenni koma yfirleitt fram. Protopic smyrslí má bera á öll svæði líkamans að meðtöldu andliti, hálsi og húðfellingum, en að

undanskildum slímhúðum. Svæði sem Protopic smyrslí hefur verið borið á má ekki hylja með umbúðum þar sem þessi háttur lyfjagjafar hefur ekki verið rannsakaður hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, makrólíðum almennt eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verja ætti húðina eins mikið og hægt er fyrir sólarljósi og forðast ætti geislun með útfjólubláu ljósi (UV) frá ljósabaði, meðferð með UVB eða UVA samtímis með psolarens (PUVA) meðan á notkun Protopic smyrslis stendur (sjá kafla 5.3). Læknar eiga að ráðleggja sjúklingum viðeigandi aðferðir til varnar gegn sólarljósi, svo sem að stytta veru í sól, nota sólarvörn og hylja húðina með viðeigandi fatnaði. Protopic smyrslí á ekki að bera á húðsvæði sem hugsanlega geta verið illkynja eða forstígg illkynja meins. Þróun sérhverra nýrra breytinga á meðferðarsvæðinu, sem eru frábrugðnar exeminu sem var fyrir, skulu metnar af lækni.

Notkun takrólímus smyrslis er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með annars konar sjúkdóma í húðþekju svo sem Nethertons heilkenni, flysjuhreisturhúð, útbreiddan húðroða, ákomudrep eða hýsilsótt í húð. Þessir húðsjúkdómar kunna að auka almennt frásog takrólímus. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi takrólímus í blóði í tengslum við þessa sjúkdóma. Protopic á hvorki að nota handa sjúklingum með meðfæddan eða áunninn ónæmisbrest né handa sjúklingum sem eru í meðferð sem veldur ónæmisbælingu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þegar þarf að bera Protopic á stór húðsvæði í langan tíma, einkum hjá börnum (sjá kafla 4.2). Meðan á meðferð með Protopic stendur þarf að meta reglulega meðferðarárangur og nauðsyn áframhaldandi meðferðar hjá sjúklingum, sérstaklega börnum. Eftir 12 mánuði skal gera hlé á Protopic meðferð í tengslum við mat á börnum (sjá kafla 4.2). Áhrif meðhöndlunar með Protopic smyrslí á ófullþroska ónæmiskerfi barna yngri en 2 ára hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.1).

Protopic inniheldur virka efnið takrólímus, sem er calcíneurín hemill. Hjá líffæraþegum hefur langvarandi altæk (systemic) öflug ónæmisbæling eftir altæka (systemic) notkun calcíneurín hemils verið tengd aukinni hættu á eitlakrabbameini og illkynja húðmeinum. Sjúklingar með atópískt exem sem meðhöndlaðir eru með Protopic hafa ekki verið með marktæk gildi af takrólímus í blóði og hlutverk staðbundinnar ónæmisbælingar er ekki þekkt.

Með hliðsjón af langtímarannsóknum og reynslu af notkun hafa tengsl milli meðferðar með Protopic smyrslí og myndun illkynja meina í húð ekki verið staðfest, en endanlega ályktun er ekki hægt að draga. Mælt er með því að nota tacrolimus smyrslí í sem minnstum styrkleika, eins sjaldan og hægt er og í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er eins og ákvarðað er af læknum, byggt á mati á klínísku ástandi (sjá kafla 4.2).

Eitlastækkun var sjaldan (0,8%) skráð í klínískum rannsóknum. Meginhluti þessara tilvika var tengdur sýkingum (í húð, öndunarvegi, tönnum) og rénaði með viðeigandi sýklalyfjameðferð. Rannsaka skal og fylgjast með eitlastækkun sem er til staðar við upphaf meðferðar. Við langvinna eitlastækkun á að rannsaka uppruna eitlastækkunarinnar. Ef ekki er hægt að rekja eðli eitlastækkunarinnar með öryggi eða ef bráð einkirningasótt er til staðar, skal íhuga að hætta notkun Protopic. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem fá eitlastækkun meðan á meðferð stendur til að tryggja að eitlastækkunin gangi til baka.

Sjúklingar með atópískt exem eiga á hættu að fá yfirborðssýkingar í húð. Protopic smyrslí hefur ekki verið rannsakað hvað varðar verkun og öryggi í meðhöndlun á sýktu atópísku exemi. Áður en meðferð með Protopic smyrslí er hafin á að ganga úr skugga um að húðsvæðið sé ekki sýkt. Meðhöndlun með Protopic tengist aukinni hættu á háarsekksbólgu og sýkingu af völdum herpesveiru (húðbólgu af völdum herpes simplex [eczema herpeticum], herpes simplex [áblásturssótt, frunsum], Kaposis

varicelliform útslætti) (sjá kafla 4.8). Við slíkar sýkingar ætti að vega og meta áhættu og ávinning af notkun Protopic.

Mýkjandi smyrslí á ekki að bera á sama svæði innan 2 klukkustunda fyrir eða eftir notkun Protopic smyrslis. Samtímis notkun annarra lyfja til staðbundinnar notkunar hefur ekki verið rannsökuð. Engin reynsla er fyrir hendi um notkun samtímis sterum til altækrar (systemic) verkunar eða ónæmisbælandi meðferð.

Varast skal snertingu við augu og slímhúð. Ef smyrslíð er borið á þessi svæði fyrir slysi á að þurrka það vandlega af og/eða skola það af með vatni.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum á notkun Protopic smyrslis undir loftþéttum umbúðum. Ekki er mælt með notkun loftþéttra umbúða.

Eins og á við um alla staðbundna notkun eiga sjúklingar að þvo hendurnar eftir að hafa borið smyrslíð á, ef ekki er ætlunin að meðhöndla hendurnar.

Takrólímus umbrotnar að mestu leyti í lifur og þrátt fyrir að blóðþéttni sé lág eftir staðbundna meðferð á að nota smyrslíð með varúð hjá sjúklingum með lifrabílu (sjá kafla 5.2).

Varnaðarorð vegna hjálparefna

Protopic smyrslí inniheldur hjálparefnið bútýlhýdroxýtólúen (E321), sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertihúðbólgu), eða ertingu í auga og slímhúðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á milliverkunum milli lyfja til staðbundinnar notkunar og takrólímus smyrslis hafa ekki verið gerðar.

Takrólímus umbrotnar ekki í mannshúð, sem bendir til þess að engar líkur séu á milliverkunum gegnum húð sem gætu haft áhrif á umbrot takrólímus.

Takrólímus í blóði umbrotnar í lifur fyrir tilstilli cýtokróms P450 3A4 (CYP3A4). Altæk (systemic) dreifing um líkamann er lítil ($< 1,0$ ng/ml) eftir staðbundna notkun takrólímus smyrslis og ólíklegt að breyting verði á við samtímis notkun efna sem þekkt eru sem CYP3A4-hemlar. Hins vegar er ekki hægt að útiloka möguleika á milliverkunum og skal gæta varúðar við samhliða notkun þekktra CYP3A4-hemla til altækrar (systemic) verkunar (t.d. erýtrómýcíns, ítrakónazóls, ketókónazóls og diltiazems) hjá sjúklingum með útbreitt exem og/eða skinnflagningsbólgu.

Börn

Rannsókn á milliverkunum með prótínsamtengdu bóluefni gegn *Neisseria meningitidis* af sermisgerð C var framkvæmd á börnum á aldrinum 2-11 ára. Ekki varð vart við nein áhrif á tafarlausa svörun við bólusetningu, á myndun ónæmisminnis eða á vessaónæmi eða frumumiðlað ónæmi (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun takrólímus smyrslis á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun í kjölfar altækrar (systemic) notkunar (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki má nota Protopic smyrslí á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Upplýsingar frá mönnum sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólk eftir altæka (systemic) notkun þess. Þó klínískar upplýsingar sýni að altæk (systemic) dreifing um líkamann sé lítil eftir notkun takrólímus smyrslis er ekki ráðlagt að konur með barn á brjósti noti Protopic smyrslis.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Protopic smyrslis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum upplifðu um það bil 50% sjúklinga einhverja ertingu á meðhöndluðu húðsvæði. Sviðatilfinning og kláði voru mjög algeng einkenni, þau voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg og hurfu venjulega innan einnar viku frá upphafi meðferðar. Hörundsroði var algeng húðerting. Einnig var algengt að hitatilfinning, verkir, dofi og útbrot kæmu fram á notkunarstað. Áfengisóþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis) var algengt. Sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá hársliðursbólgu, þrymlabólur og herpes veirusýkingar.

Aukaverkanir sem búist er við að tengist meðferðinni eru taldar upp að neðan eftir líffærakerfum. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$, $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Staðbundin húðsýking án tillits til orsaka, að meðtöldu en einskorðast ekki við: herpesexemi, háarsekksbólgu, herpes simplex sýkingu, herpes veirusýkingu, Kaposi útslætti sem líkist hlaupabólu (Kaposi varicelliform eruption)*		Herpesveirusýking í augum*
Efnaskipti og næring		Áfengisóþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis)		
Taugakerfi		Náladofi og tilfinningartruflun (ofurtilfinningar, sviðatilfinning)		
Húð og undirhúð		Kláði	Þrymlabólur *	Rósroði*, brúnar litabreytingar (lentigo)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sviði á notkunarstað, kláði á notkunarstað	Hítatilfinning á notkunarstað, húðroði á notkunarstað, verkir á notkunarstað, erting á notkunarstað, náladofi á		Bjúgur á notkunarstað *

		notkunarstað, útbrot á notkunarstað		
Rannsóknarniðurstöður				Aukinn lyfjastyrkur* (sjá kafla 4.4)

*Tilkynnt var um þessa aukaverkun eftir markaðssetningu

Viðhaldsmeðferð

Í rannsókn á viðhaldsmeðferð (meðferð tvisvar í viku) hjá fullorðnum og börnum með miðlungs mikið og alvarlegt atópískt exem komu eftirtaldir aukaverkanir oftast fram en hjá viðmiðunarhópnum; hrúðurgeit (impetigo) á meðferðarsvæði (7,7% hjá börnum) og sýkingar á meðferðarsvæði (6,4% hjá börnum og 6,3% hjá fullorðnum).

Börn

Tíðni, gerð og vægi aukaverkana hjá börnum er svipað og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ofskömmtnun eftir staðbundna notkun er ólíkleg.

Ef smyrslinu er kyngt, gæti verið ástæða til almennrar stuðningsmeðferðar. Þetta gæti falið í sér að fylgjast með lífsmörkum og klínísku ástandi. Vegna eiginleika burðarefnis smyrslisins er ekki ráðlagt að framkalla uppköst eða magaskolun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við húðbólgu önnur en barksterar, ATC-flokkur: D11AH01

Verkunarháttur og lyfhrif

Verkunarháttur takrólímus á atópískt exem er ekki að fullu kunnur. Jafnvel þótt eftirfarandi atriði hafi komið fram er ekki vitað hvort þau hafi klínísku þýðingu fyrir atópískt exem.

Gegnum bindingu við sértækt umfrymis-immunophilin (FKBP12) hamlar takrólímus kalsíumháðum umbreytingarboðleiðum í T frumum, og hindrar þar með umritun og nýmyndun á IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og öðrum cytókínunum, svo sem GM-CSF, TNF- α og IFN- γ .

In vitro dró takrólímus úr örvun á virkni gegn T frumum í einangruðum Langerhansfrumum úr heilbrigðri mannshúð. Einnig hefur verið sýnt fram á að takrólímus hamlar losun á bólgumiðlum frá mastfrumum í húð, basofilum og eosínófilum.

Í dýrum bældi takrólímus smyrslí bólgusvörun í tilraunum (experimental and spontaneous dermatitis models) þar sem framkölluð var húðbólga sem líkist atópísku exemi hjá mönnum. Í dýratilraunum olli takrólímus smyrslí hvorki húðþynningu né húðrýrnun.

Í sjúklingum með atópískt exem var bati við meðferð með takrólímus smyrslí tengdur minnkaðri tjáningu Fc viðtaka á Langerhansfrumum og minnkaðri ofurörvun þeirra gegn T frumum. Takrólímus smyrslí hefur engin áhrif á nýmyndun á kollageni í mönnum.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Protopic var metið hjá meira en 18.500 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus smyrslis í klínískum rannsóknum í fasa I til fasa III. Gögn úr sex megin rannsóknum eru kynnt hér.

Í sex mánaða fjölsetra, tvíblindri slembirannsókn var 0,1% takrólímus smyrslis notað handa fullorðnum með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis) tvisvar á sólarhring og það borið saman við staðbundna meðferð með barksterum (0,1% hýdrókortisónbútýrat á bók og útlími, 1% hýdrókortisónasetat á andlit og háls). Aðal endapunktur var svörunarhlutfall í 3. mánuði, skilgreint sem hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti 60% bata samkvæmt mEASI-stuðli (modified Exzema Area and Severity Index) frá grunngildi til 3. mánaðar. Svörunarhlutfallið í 0,1% takrólímus hópnum (71,6%) var marktækt hærra en hjá hópnum sem fékk staðbundnu barksterameðferðina (50,8%; $p < 0,001$; tafla 1). Svörunarhlutfallið í 6. mánuði var sambærilegt við niðurstöður frá 3. mánuði.

Tafla 1: Verkun í 3. mánuði

	Meðferðaráætlun fyrir staðbundna barkstera§ (N=485)	Takrólímus 0,1% (N=487)
Svörunarhlutfall $\geq 60\%$ bati skv. mEASI (Aðal endapunktur)§§	50,8%	71,6%
Bati $\geq 90\%$ skv. almennu mati læknis	28,5%	47,7%

§ Meðferðaráætlun fyrir staðbundna barkstera = 0,1% hýdrókortisónbútýrat á bók og útlími, 1% hýdrókortisónasetat á andlit og háls

§§ hærri gildi = meiri bati

Tíðni og eðli flestra aukaverkana var svipuð í meðferðarhópnum tveimur. Sviði í húð, herpes simplex, áfengisóþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis), dofi í húð, ofurtilfinningar, þrymlabólur og húðbólga af völdum sveppasýkinga kom oftast fram í takrólímus meðferðarhópnum. Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum hjá hvorugum meðferðarhópnum meðan á rannsókninni stóð.

Í annarri rannsókninni fengu börn á aldrinum 2 til 15 ára með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis) meðferð tvisvar á sólarhring í þrjár vikur með 0,03% takrólímus smyrslis, 0,1% takrólímus smyrslis eða 1% hýdrókortisónasetatsmyrslis. Aðal endapunktur var flatarmál undir ferli (AUC) samkvæmt mEASI sem hlutfall af meðal grunngildi á meðferðartímabilinu. Niðurstöður þessarar fjölsetra (multicentre), tvíblindu slembirannsóknar sýndu að takrólímus smyrslis, 0,03% og 0,1% voru marktækt áhrifaríkari ($p < 0,001$ fyrir bæði) en 1% hýdrókortisónasetat smyrslis (tafla 2).

Tafla 2: Verkun í 3. viku

	Hýdrókortisónasetat 1% (N=185)	Takrólímus 0,03% (N=189)	Takrólímus 0,1% (N=186)
Miðgildi mEASI sem hlutfall af meðaltali AUC við grunngildi (Aðal endapunktur)§	64,0%	44,8%	39,8%
Bati $\geq 90\%$ skv. almennu mati læknis	15,7%	38,5%	48,4%

§ lægri gildi = meiri bati

Tíðni staðbundins sviða í húð var hærri í hópnum í takrólímus meðferð en hópnum í hýdrókortisónmeðferð. Kláðinn minnkaði með tímanum í takrólímus hópnum en ekki í hýdrókortisón hópnum. Það voru engar klínískt marktækar breytingar á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum í hvorugum meðferðarhópnum á meðan á klínísku rannsókninni stóð.

Tilgangur þriðju fjölsetra, tvíblindu slembirannsóknarinnar var að meta verkun og öryggi 0,03% takrólímus smyrslis sem borið var á einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við notkun

1% hýdrókortisonasetat smyrslis sem borið var á tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis). Meðferðartími var allt að 3 vikur.

Tafla 3: Verkun í 3. viku

	Hýdrókortisonasetat 1% Tvisvar á sólarhring (N=207)	Takrólímus 0,03% Einu sinni á sólarhring (N=207)	Takrólímus 0,03% Tvisvar á sólarhring (N=210)
Miðgildi hlutfallslegrar lækkunar á mEASI (Aðal endapunktur)§	47,2%	70,0%	78,7%
Bati ≥ 90% skv. almennu mati læknis	13,6%	27,8%	36,7%

§ hærra gildi = meiri bati

Aðal endapunktur var skilgreindur sem hlutfall lækkunar á mEASI frá grunnigildi til loka meðferðar. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom fram með meðferð einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring með 0,03% takrólímus smyrslis samanborið við meðferð tvisvar sinnum á sólarhring með hýdrókortisonasetat smyrslis ($p < 0,001$ í báðum tilfellum). Meðferð tvisvar á sólarhring með 0,03% takrólímus smyrslis var áhrifaríkari en meðferð einu sinni á sólarhring (tafla 3). Tíðni staðbundins sviða í húð var hærra í hópnum sem fengu takrólímus meðferð en í hópnum sem fékk hýdrókortisón. Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum hjá hvorugum hópnum á meðan á rannsókninni stóð.

Í fjórðu rannsókninni fengu um það bil 800 sjúklingar (aldur ≥ 2 ár) meðferð, samfellda eða með hléum, með 0,1% takrólímus smyrslis í opinni, langtímarannsókn á öryggi, í allt að 4 ár. 300 sjúklingar fengu meðferð í að minnsta kosti 3 ár og 79 sjúklingar í minnst 42 mánuði. Á grunni breytinga á EASI gildum og hlutfalli yfirborðs með húðbreytingum, hafði atópískt exem sjúklinga batnað óháð aldri á öllum tímapiptum. Að auki voru ekki merki um minnkaða verkun meðan á rannsókninni stóð. Heildartíðni aukaverkana fór heldur lækkandi eftir því sem leið á rannsóknina hjá öllum sjúklingum óháð aldri. Þrjár algengustu aukaverkanirnar voru flensulík einkenni (kvef, influensa, sýkingar í efri hluta öndunarvegs, o.fl.), kláði og sviði í húð. Engar aukaverkanir komu fram í þessari langtímarannsókn sem ekki höfðu komið fram áður í styttri og/eða áður gerðum rannsóknum.

Verkun og öryggi takrólímus smyrslis í viðhaldsmeðferð á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi voru metin hjá 524 sjúklingum í tveimur fasa III fjölsetra klínískri rannsókn af svipaðri gerð, ein á fullorðnum sjúklingum (≥ 16 ára) og ein á börnum (2-15 ára). Í báðum rannsóknum tóku sjúklingar með virkan sjúkdóm þátt í opnu rannsóknartímabili (OLP) þar sem meðhöndluð voru sjúk húðsvæði með takrólímus smyrslis tvisvar á sólarhring þar til bati hafði náð fyrirfram ákveðnu gildi (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , þ.e. áverkar horfnir, næstum horfnir eða lítillsháttar áverkar til staðar) eftir mest 6 vikur. Eftir það tóku sjúklingar þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn (DCP) í allt að 12 mánuði. Sjúklingar fengu af handahófi annaðhvort takrólímus smyrslis (0,1% fullorðnir, 0,03% börn) eða burðarefni einu sinni á sólarhring tvisvar í viku á mánudögum og fimmtudögum. Ef sjúkdómurinn versnaði fengu sjúklingar meðferð með takrólímus smyrslis tvisvar á sólarhring í mest 6 vikur í opinni rannsókn þar til IGA gildið fór aftur í ≤ 2 .

Aðal endapunktur beggja rannsókna var að fjöldi tilfella þar sem sjúkdómurinn versnaði þannig að nauðsynlegt var að grípa til „talsverðrar meðferðar“ meðan á tvíblinda rannsóknartímabilinu (DCP) stóð, skilgreint sem versnun með IGA á bilinu 3-5 (þ.e. miðlungsmikill, alvarlegur og mjög alvarlegur sjúkdómur) á fyrsta degi ertiroðans og sem krafðist meira en 7 daga meðferðar. Báðar rannsóknir sýndu marktækan ávinning meðferðar með takrólímus smyrslis tvisvar í viku með tilliti til aðal og lykil auka endapunkta á 12 mánaða tímabili í samanlögðum sjúklingafjölda með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem. Í undirgreiningu hjá samanlögðum sjúklingafjölda með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem hélst þessi munur tölfræðilega marktækur (tafla 4). Engar aukaverkanir sem ekki höfðu áður verið skráðar komu fram í þessum tilraunum.

Tafla 4: Verkun (miðlungsmikils til alvarlegs undirhóps)

	Fullorðnir, ≥ 16 ára		Börn, 2-15 ára	
	Takrólímus 0,1% Tvisvar í viku (N=80)	Burðarefni Tvisvar í viku (N=73)	Takrólímus 0,03% Tvisvar í viku (N=78)	Burðarefni Tvisvar í viku (N=75)
Miðgildi fjölda VS sem krafðist talsverðrar meðferðar (inngríps) leiðrétt með tilliti til tímans að áhættu (% sjúklinga án VS sem krafðist „talsverðrar meðferðar“ (inngríps))	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Miðgildi tíma að fyrstu VS sem krafðist töluverðrar meðferðar (inngríps)	142 dagar	15 dagar	217 dagar	36 dagar
Miðgildi fjölda VS leiðrétt með tilliti til tíma að áhættu (% sjúklinga án nokkura VS tímabila)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Miðgildistími til fyrstu VS	123 dagar	14 dagar	146 dagar	17 dagar
Miðgildi (SD) hlutfallslegra daga af VS versnunar meðferðar	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

VS: Versnun sjúkdóms

Fyrir aðal og lykil auka endapunkta er $P < 0,001$ takrólímus smyrslis, 0,1% (fullorðnir) og 0,03% (börn), í hag.

Gerð var sjö mánaða, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn á tveimur samhliða hópum barna (2-11 ára) með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem. Í öðrum hópnum fengu sjúklingar Protopic 0,03% smyrslis (n=121) tvisvar á sólarhring í 3 vikur og síðan einu sinni á sólarhring þar til einkenni hurfu. Í hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf fengu sjúklingar 1% hýdrókortísónasetat smyrslis (HA) á höfuð og háls og 0,1% hýdrókortísónbútýrat smyrslis á bók og útlími (n=111) tvisvar á sólarhring í 2 vikur og síðan HA tvisvar á sólarhring á öll sjúk húðsvæði. Á tímabilinu fengu allir sjúklingar og einstaklingar í samanburðarhópi (n=44) grunnbólusetningu og endurgjöf (rechallenge) prótínsamtengds bóluefnis gegn *Neisseria meningitidis* af sermisgerð C.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var svörunarhlutfall við bólusetningu, skilgreint sem hundraðshlutfall sjúklinga með bakteríudrepandi mótefnaþéttni í sermi (serum bactericidal antibody (SBA)) sem nemur ≥ 8 við skoðun í 5. viku. Greining á svörunarhlutfalli í 5. viku sýnir samsvörum milli meðferðarhópanna (hýdrókortísón 98,3%, takrólímus smyrslis 95,4%; 7-11 ára: 100% í báðum hópum). Niðurstöðurnar voru svipaðar í samanburðarhópnum. Grunnsvörun við bólusetningu var óbreytt.

5.2 Lyfjahlvörf

Klínísk gögn hafa sýnt að blóðþéttni takrólímus er lág eftir staðbundna notkun, og sé þéttni mælanleg vari hún aðeins í stuttan tíma.

Frásög

Rannsóknargögn frá heilbrigðum mönnum benda til þess að lítið sem ekkert magn takrólímus berist í blóðrásina eftir eina eða endurtekna staðbundna meðhöndlun með takrólímus smyrslis.

Æskilegur lágstyrkur til altækrar ónæmisbælingar þegar um er að ræða takrólímus við inntöku er 5-20 ng/ml hjá líffæraþegum. Blóðþéttni mældist $< 1,0$ ng/ml hjá flestum sjúklingum (fullorðnum og börnum) með atópískt exem eftir eina eða endurtekna meðhöndlun með takrólímus smyrslis (0,03 - 0,1%) og hjá ungabörnum eldri en 5 mánaða sem meðhöndluð voru með takrólímus smyrslis (0,03%).

Þegar mælanleg blóðþéttni var hærri en 1,0 ng/ml, varaði hún aðeins í stuttan tíma. Altæk (systemic) dreifing um líkamann eykst eftir því sem meðferðarsvæði stækkar. Aftur á móti minnkar bæði magn og hraði á staðbundnu frásogi takrólímus þegar húðin grær. Bæði hjá fullorðnum og börnum, þar sem að meðaltali 50% af yfirborði líkamans er meðhöndlað, er þéttni (þ.e.a.s. AUC) takrólímus vegna Protopic smyrslis u.þ.b. 30 sinnum lægri en sem mælist eftir inntöku sjúklinga á ónæmisbælandi lyfjaskömmunum við nýrna- og lifrarflutninga. Lægsta blóðþéttni takrólímus sem getur valdið altækum (systemic) áhrifum er ekki þekkt.

Ekki bar á uppsöfnun á takrólímus hjá sjúklingum (fullorðnum og börnum) eftir langvarandi meðferð (allt að einu ári) með takrólímus smyrslis.

Dreifing

Þar sem altæk (systemic) dreifing um líkamann eftir notkun á takrólímus smyrslis er lítil er hin mikla binding takrólímus (> 98,8%) við plasmaprótein ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Eftir að takrólímus smyrslis er borið á húð er takrólímus tekið upp í húðinni á sértækan hátt með lágmarks upptöku inn í blóðrásina.

Umbrot

Umbrot takrólímus í mannshúð voru ekki mælanleg. Takrólímus í blóði umbrotnar að mestu leyti í lifur fyrir tilstilli CYP3A4.

Brotthvarf

Sýnt hefur verið fram á litla úthreinsun á takrólímus eftir gjöf í bláæð. Meðaltals heildarúthreinsun er um það bil 2,25 l/klst. Lifrarúthreinsun takrólímus úr blóði getur verið minni í einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og í einstaklingum sem fá samtímis lyf sem eru öflugir CYP3A4-hemlar.

Eftir endurtekna staðbundna meðhöndlun með smyrslinu var áætlaður meðaltals helmingunartími takrólímus 75 klukkustundir hjá fullorðnum og 65 klukkustundir hjá börnum.

Börn

Lyfjahvörf takrólímus eftir staðbundna notkun eru svipuð og kemur fram hjá fullorðnum, þar sem altæk (systemic) útsetning er í lágmarki og engin merki eru um uppsöfnun (sjá hér á undan).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir við endurtekna notkun og staðbundið þol

Við endurtekna staðbundna meðhöndlun með takrólímus smyrslis eða burðarefni smyrslisins á rottum, kaninum og smágrísam sáust smávægilegar húðbreytingar í mynd hörundsroða, bjúgs og nabba. Langvarandi staðbundin meðferð með takrólímus á rottum olli altækum (systemic) eiturvekunum, meðal annars breytingum í nýrum, brisi, augum og taugakerfi. Breytingarnar urðu vegna mikillar altækkrar (systemic) dreifingar um líkamann hjá nagdýrum sem stafaði af miklu frásogi takrólímus gegnum húð. Eina altæka (systemic) breytingin sem kom fram hjá smágrísam við háan styrkleika (3%) smyrslisins var nokkuð minni þyngdarauking sem kom fram hjá kvendýrum. Kanínur voru sérstaklega næmar fyrir takrólímus við gjöf í bláæð, en þar sáust afturkræf hjartaeitrunaráhrif.

Stökkbreytandi eiginleikar

In vitro og *in vivo* tilraunir bentu ekki til að takrólímus hafi stökkbreytandi eiginleika.

Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Rannsóknir á altækum (systemic) krabbameinsvaldandi eiginleikum í músam (18 mánuðir) og rottum (24 mánuðir) sýndu ekki fram á að takrólímus hafi krabbameinsvaldandi eiginleika.

Í 24 mánaða húðkrabbameinsrannsókn í músam með 0,1% smyrslis sáust engin húðæxli. Í sömu rannsókn sást aukin tíðni eitlakra krabbameins sem var tengd mikilli altækri (systemic) útsetningu.

Í rannsókn á ljósgeislunaráhrifum á hárlausar hvítingjamýs fengu dýrin langtíma meðhöndlun með takrólímus smyrslis og UV geislun. Hjá dýrum sem voru meðhöndluð með takrólímus smyrslis var sá tími sem leið þar til húðæxli (flöguþekjukrabbamein) mynduðust tölfræðilega marktækt styttri og aukning var á fjölda æxla. Áhrifin komu fram við hærri styrkleika sem nam 0,3% og 1%. Þýðing þessa

fyrir menn er enn óþekkt. Það er óljóst hvort áhrif takrólímus eru afleiðing altækrar (systemic) ónæmisbælingar eða staðbundinnar verkunar. Ekki er hægt að útiloka alveg hættu fyrir menn þar sem ekki er vitað hvort staðbundin ónæmisbæling er hugsanleg við langtímanotkun takrólímus smyrslis.

Eiturverkun á æxlun

Eiturverkanir á fósturvísu/fóstur sást í rottum og kaninum, en aðeins í skömmum sem ullu greinilegri eitrun hjá ungafullum dýrum. Minnkun á starfsemi sæðisfruma sást í karlrottum eftir stóra skammta af takrólímus undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hvít vaselín
Paraffínolía
Própýlenkarbónat
Hvít bývax
Fast paraffín
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)
All-*rac*- α -tókóferól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lagskipt túpa, fódruð að innan með lágbéttni pólýetýleni og með skrúfloki úr hvítu pólýprópýleni.

Stærð umbúða: 10 g, 30 g og 60 g.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2002
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Protopic 0,1% smyrslí

2. INNIHALDSLÝSING

1 g af Protopic 0,1% smyrslí inniheldur 1,0 mg takrólímus sem takrólímus einhýdrat (0,1%).

Hjálparefni með þekkta verkun

Bútýlhýdroxýtólúen (E321) 15 míkrog/g smyrslí.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Smyrslí

Hvít eða gulleitt smyrslí.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Protopic 0,1% smyrslí er ætlað fullorðnum og unglingum (16 ára og eldri).

Meðferð við ertiroða (flare)

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Til meðhöndlunar á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi hjá fullorðnum sem sýna óviðunandi svörun við eða óþol gagnvart hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar.

Viðhaldsmeðferð

Meðferð á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemi til að koma í veg fyrir ertiroða og til að lengja tíma án ertiroða hjá exemsjúklingum sem versna oft (þ.e. 4 sinnum eða oftar á ári) sem hafa áður svarað meðferð í allt að 6 vikur að hámarki, með takrólímus smyrslí tvisvar á sólarhring (áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækna sem hefja meðferð með Protopic hafi reynslu af greiningu og meðhöndlun á atópísku exemi.

Protopic fæst í tveimur styrkleikum, Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí.

Skammtar

Meðferð við ertiroða

Protopic má nota við skammtímameðferð og langtímameðferð með hléum. Meðferðin á ekki að vera samfelld til langs tíma.

Meðferð með Protopic skal hefja þegar fyrstu einkenni birtast. Meðhöndla skal hvert sjúkt húðsvæði með Protopic þar til áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar. Eftir það er talið að sjúklingum nægi viðhaldsmeðferð (sjá hér á eftir). Við fyrstu merki um endurkomu einkenna sjúkdómsins (ertiroða) skal hefja meðferð á ný.

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Hefja skal meðferð með Protopic 0,1% tvisvar á sólarhring og halda skal meðferð áfram þar til áverkar eru horfnir. Ef einkennin koma fram aftur skal hefja meðferð með Protopic 0,1% tvisvar á sólarhring á ný. Ef klínískt ástand leyfir skal reyna að bera kremið sjaldnar á eða nota minni styrkleikann af smyrslinu, Protopic 0,03%.

Almennt verður vart við bata innan viku eftir að meðferð er hafin. Ef engin merki um bata koma fram eftir tveggja vikna meðferð skal íhuga aðra meðferð.

Aldraðir

Ekki hafa verið framkvæmdar sérstakar rannsóknir hjá öldruðum. Hins vegar hefur klínísk reynsla sem liggur fyrir hjá þessum hópi sjúklinga ekki sýnt fram á neina þörf á skammtaaðlögun.

Börn

Börn 2 ára til 16 ára skulu nota minni styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslíð. Ekki skal nota Protopic smyrslí fyrir börn yngri en 2 ára þar til frekari gögn liggja fyrir.

Viðhaldsmeðferð

Viðhaldsmeðferð hentar sjúklingum sem svara 6 vikna meðferð með því að nota takrólímus smyrslí tvisvar á sólarhring (áverkar eru horfnir, næstum horfnir eða aðeins lítilsháttar áverkar eru til staðar).

Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Fullorðnir sjúklingar (16 ára og eldri) skulu nota Protopic 0,1% smyrslí.

Til að fyrirbyggja myndun ertiroða á að bera Protopic smyrslí á einu sinni á sólarhring tvisvar í viku (t.d. á mánudögum og fimmtudögum) á svæði þar sem atópískt exem kemur yfirleitt fram. Látið 2-3 daga líða án þess að bera Protopic á húðina.

Læknirinn á að meta ástand sjúklings eftir 12 mánuði og taka ákvörðun um hvort halda skuli áfram viðhaldsmeðferð án upplýsinga um öryggi viðhaldsmeðferðar umfram 12 mánuði.

Ef einkenni ertiroða koma fram aftur skal hefja meðferð tvisvar á sólarhring á ný (sjá kafla um meðferð við ertiroða hér fyrir ofan).

Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á öldruðum (sjá kafla um meðferð við ertiroða hér á undan).

Börn

Börn 2 ára til 16 ára skulu einungis nota minni styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslíð. Ekki skal nota Protopic smyrslí fyrir börn yngri en 2 ára þar til frekari gögn liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Protopic smyrslí skal bera í þunnu lagi á sjúkt húðsvæði eða svæði þar sem einkenni koma yfirleitt fram. Protopic smyrslí má bera á öll svæði líkamans að meðtöldu andliti, hálsi og húðfellingum en að undanskildum slímhúðum. Svæði sem Protopic smyrslí hefur verið borið á má ekki hylja með umbúðum þar sem þessi háttur lyfjagjafar hefur ekki verið rannsakaður hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, makrólíðum almennt eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Verja ætti húðina eins mikið og hægt er fyrir sólarljósi og forðast ætti geislun með útfjólubláu ljósi (UV) frá ljósabaði, meðferð með UVB eða UVA samtímis með psolarens (PUVA) meðan á notkun Protopic smyrslis stendur (sjá kafla 5.3). Læknar eiga að ráðleggja sjúklingum viðeigandi aðferðir til

varnar gegn sólarljósi, svo sem að stytta veru í sól, nota sólarvörn og hylja húðina með viðeigandi fatnaði. Protopic smyrslí á ekki að bera á húðsvæði sem hugsanlega geta verið illkynja eða forstig illkynja meins. Þróun sérhverra nýrra breytinga á meðferðarsvæðinu, sem eru frábrugðnar exeminu sem var fyrir, skulu metnar af lækni.

Notkun takrólímus smyrslis er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með annars konar sjúkdóma í húðþekju svo sem Nethertons heilkenni, flysjuhreisturhúð, útbreiddan húðroða, ákomudrep eða hýsilsótt í húð. Þessir húðsjúkdómar kunna að auka almennt frásog takrólímus. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um hækkuð gildi takrólímus í blóði í tengslum við þessa sjúkdóma. Protopic á hvorki að nota handa sjúklingum með meðfæddan eða áunninn ónæmisbrest né handa sjúklingum sem eru í meðferð sem veldur ónæmisbælingu.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þegar þarf að bera Protopic á stór húðsvæði í langan tíma, einkum hjá börnum (sjá kafla 4.2). Meðan á meðferð með Protopic stendur þarf að meta reglulega meðferðarárangur og nauðsyn áframhaldandi meðferðar hjá sjúklingum, sérstaklega börnum. Eftir 12 mánuði skal gera hlé á Protopic meðferð í tengslum við mat á börnum (sjá kafla 4.2).

Protopic inniheldur virka efnið takrólímus, sem er calcíneurín hemill. Hjá líffæraþegum hefur langvarandi altæk (systemic) öflug ónæmisbæling eftir altæka (systemic) notkun calcíneurín hemils verið tengd aukinni hættu á eitlakraðameini og illkynja húðmeinum. Sjúklingar með atópískt exem sem meðhöndlaðir eru með Protopic hafa ekki verið með marktæk gildi af takrólímus í blóði og hlutverk staðbundinnar ónæmisbælingar er ekki þekkt.

Með hliðsjón af langtímarannsóknunum og reynslu af notkun hafa tengsl milli meðferðar með Protopic smyrslí og myndun illkynja meina í húð ekki verið staðfest., en endanlega ályktun er ekki hægt að draga. Mælt er með því að nota tacrolimus smyrslí í sem minnstum styrkleika, eins sjaldan og hægt er og í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er eins og ákvarðað er af læknum, byggt á mati á klínísku ástandi (sjá kafla 4.2).

Eitlastækkun var sjaldan (0,8%) skráð í klínískum rannsóknum. Meginhluti þessara tilvika var tengdur sýkingum (í húð, öndunarvegi, tönnum) og rénaði með viðeigandi sýklalyfjameðferð. Rannsaka skal og fylgjast með eitlastækkun sem er til staðar við upphaf meðferðar. Við langvinna eitlastækkun á að rannsaka uppruna eitlastækkunarinnar. Ef ekki er hægt að rekja eðli eitlastækkunarinnar með öryggi eða ef bráð einkirningasótt er til staðar, skal íhuga að hætta notkun Protopic. Fylgjast skal vel með sjúklingum sem fá eitlastækkun meðan á meðferð stendur til að tryggja að eitlastækkunin gangi til baka.

Sjúklingar með atópískt exem eiga á hættu að fá yfirborðssýkingar í húð. Protopic smyrslí hefur ekki verið rannsakað hvað varðar verkun og öryggi í meðhöndlun á sýktu atópísku exemi. Áður en meðferð með Protopic smyrslí er hafin á að ganga úr skugga um að húðsvæðið sé ekki sýkt. Meðhöndlun með Protopic tengist aukinni hættu á hárskekksbólgu og sýkingu af völdum herpesveiru (húðbólgu af völdum herpes simplex [eczema herpeticum], herpes simplex [áblásturssótt, frunsum], Kaposi varicelliform útslætti) (sjá kafla 4.8). Við slíkar sýkingar ætti að vega og meta áhættu og ávinning af notkun Protopic.

Mýkjandi smyrslí á ekki að bera á sama svæði innan 2 klukkustunda fyrir eða eftir notkun Protopic smyrslis. Samtímis notkun annarra lyfja til staðbundinnar notkunar hefur ekki verið rannsökuð. Engin reynsla er fyrir hendi um notkun samtímis sterum til altæktrar (systemic) verkunar eða ónæmisbælandi meðferð.

Varast skal snertingu við augu og slímhúð. Ef smyrslíð er borið á þessi svæði fyrir slysi á að þurrka það vandlega af og/eða skola það af með vatni.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á sjúklingum á notkun Protopic smyrslis undir loftþéttum umbúðum. Ekki er mælt með notkun loftþéttra umbúða.

Eins og á við um alla staðbundna notkun eiga sjúklingar að þvo hendurnar eftir að hafa borið smyrslíð á, ef ekki er ætlunin að meðhöndla hendurnar.

Takrólímus umbrotnar að mestu leyti í lifur og þrátt fyrir að blóðþéttni sé lág eftir staðbundna meðferð á að nota smyrslíð með varúð hjá sjúklingum með lifrabílu (sjá kafla 5.2).

Varnaðarorð vegna hjálparefna

Protopic smyrslí inniheldur hjálparefnið bútýlhýdroxýtólúen (E321), sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertihúðbólgu), eða ertingu í auga og slímhúðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Formlegar rannsóknir á milliverkunum milli lyfja til staðbundinnar notkunar og takrólímus smyrslis hafa ekki verið gerðar.

Takrólímus umbrotnar ekki í mannshúð, sem bendir til þess að engar líkur séu á milliverkunum gegnum húð sem gætu haft áhrif á umbrot takrólímus.

Takrólímus í blóði umbrotnar í lifur fyrir tilstilli cýtokróms P450 3A4 (CYP3A4). Altæk (systemic) dreifing um líkamann er lítil (< 1,0 ng/ml) eftir staðbundna notkun takrólímus smyrslis og ólíklegt að breyting verði á við samtímis notkun efna sem þekkt eru sem CYP3A4-hemlar. Hins vegar er ekki hægt að útiloka möguleika á milliverkunum og skal gæta varúðar við samhliða notkun þekktra CYP3A4-hemla til altækra (systemic) verkunar (t.d. erytrómýcíns, ítrakónazóls, ketókónazóls og díltíazems) hjá sjúklingum með útbreitt exem og/eða skinnflagningsbólgu.

Börn

Rannsókn á milliverkunum með prótínsamtengdu bóluefni gegn *Neisseria meningitidis* af sermisgerð C var framkvæmd á börnum á aldrinum 2-11 ára. Ekki varð vart við nein áhrif á tafarlausa svörum við bólusetningu, á myndun ónæmisminnis eða á vessaónæmi eða frumumiðlað ónæmi (sjá kafla 5.1).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun takrólímus smyrslis á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun í kjölfar altækra (systemic) notkunar (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki má nota Protopic smyrslí á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagjöf

Upplýsingar frá mönnum sýna að takrólímus skilst út í brjóstamjólki eftir altæka (systemic) notkun þess. Þó klínískar upplýsingar sýni að altæk (systemic) dreifing um líkamann sé lítil eftir notkun takrólímus smyrslis er ekki ráðlagt að konur með barn á brjósti noti Protopic smyrslí.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Protopic smyrslí hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum upplifðu um það bil 50% sjúklinga einhverja ertingu á meðhöndluðu húðsvæði. Sviðatilfinning og kláði voru mjög algeng einkenni, þau voru yfirleitt væg eða miðlungi alvarleg og hurfu venjulega innan einnar viku frá upphafi meðferðar. Hörundsroði var algeng húðerting. Einnig var algengt að hitatilfinning, verkir, dofi og útbrot kæmu fram á notkunarstað. Áfengisþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis) var algengt.

Sjúklingar geta verið í aukinni hættu á að fá hársliðursbólgu, þrymlabólur og herpes veirusýkingar.

Aukaverkanir sem búist er við að tengist meðferðinni eru taldar upp að neðan eftir líffærakerfum. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$, $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Staðbundin húðsýking án tillits til orsaka, að meðtöldu en einskorðast ekki við: herpesexemi, hárslekksbólgu, herpes simplex sýkingu, herpes veirusýkingu, Kaposi útslætti sem líkist hlaupabólu (Kaposi varicelliform eruption)*		Herpesveirusýking í augum*
Efnaskipti og næring		Áfengisþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis)		
Taugakerfi		Náladofi og tilfinningartruflun (ofurtilfinningar, sviðatilfinning)		
Húð og undirhúð		Kláði	Þrymlabólur*	Rósroði*, brúnar litabreytingar (lentigo)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sviði á notkunarstað, kláði á notkunarstað	Hitatilfinning á notkunarstað, húðroði á notkunarstað, verkir á notkunarstað, erting á notkunarstað, náladofi á notkunarstað, útbrot á notkunarstað		Bjúgur á notkunarstað *
Rannsóknaniðurstöður				Aukinn lyfjastyrkur* (sjá kafla 4.4)

*Tilkynnt var um þessa aukaverkun eftir markaðssetningu

Viðhaldsmeðferð

Í rannsókn á viðhaldsmeðferð (meðferð tvisvar í viku) hjá fullorðnum og börnum með miðlungs mikið og alvarlegt atópískt exem komu eftirtaldar aukaverkanir oftast fram en hjá viðmiðunarhópnum; hrúðurgeit (impetigo) á meðferðarsvæði (7,7% hjá börnum) og sýkingar á meðferðarsvæði (6,4% hjá börnum og 6,3% hjá fullorðnum).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun eftir staðbundna notkun er ólíkleg.

Ef smyrslinu er kyngt, gæti verið ástæða til almennrar stuðningsmeðferðar. Þetta gæti falið í sér að fylgjast með lífsmörkum og klínísku ástandi. Vegna eiginleika burðarefnis smyrslisins er ekki ráðlagt að framkalla uppköst eða magaskolon.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við húðbólgu önnur en barksterar, ATC-flokkur: D11AH01

Verkunarháttur og lyfhrif

Verkunarháttur takrólímus á atópískt exem er ekki að fullu kunnur. Jafnvel þótt eftirfarandi atriði hafi komið fram er ekki vitað hvort þau hafi klínísku þýðingu fyrir atópískt exem.

Gegnum bindingu við sértækt umfrymis-immunophilin (FKBP12) hamlar takrólímus kalsíumháðum umbreytingarboðleiðum í T frumum, og hindrar þar með umritun og nýmyndun á IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og öðrum cýtókínunum, svo sem GM-CSF, TNF- α og IFN- γ .

In vitro dró takrólímus úr örvun á virkni gegn T frumum í einangruðum Langerhansfrumum úr heilbrigðri mannshúð. Einnig hefur verið sýnt fram á að takrólímus hamlar losun á bólgumiðlum frá mastfrumum í húð, basofilum og eósínófilum.

Í dýrum bældi takrólímus smyrslí bólgusvörun í tilraunum (experimental and spontaneous dermatitis models) þar sem framkölluð var húðbólga sem líkist atópísku exemi hjá mönnum. Í dýratilraunum olli takrólímus smyrslí hvorki húðþynningu né húðrýrnun.

Í sjúklingum með atópískt exem var bati við meðferð með takrólímus smyrslí tengdur minnkaðri tjáningu Fc viðtaka á Langerhansfrumum og minnkaðri ofurörvun þeirra gegn T frumum. Takrólímus smyrslí hefur engin áhrif á nýmyndun á kollageni í mönnum.

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun Protopic var metið hjá meira en 18.500 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með takrólímus smyrslí í klínískum rannsóknum í fasa I til fasa III. Gögn úr sex megin rannsóknum eru kynnt hér.

Í sex mánaða fjölsetra, tvíblindri slembirannsókn var 0,1% takrólímus smyrslí notað handa fullorðnum með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis) tvisvar á sólarhring og það borið saman við staðbundna meðferð með barksterum (0,1% hýdrókortisónbútýrat á bók og útlími, 1% hýdrókortisónasetat á andlit og háls). Aðal endapunktur var svörunarhlutfall í 3. mánuði, skilgreint sem hlutfall sjúklinga með að minnsta kosti 60% bata samkvæmt mEASI-stuðli (modified Exzema Area and Severity Index) frá grunnildi til 3. mánaðar. Svörunarhlutfallið í 0,1% takrólímus hópnum (71,6%) var marktækt hærra en hjá hópnum sem fékk staðbundnu barksterameðferðina (50,8%; $p < 0,001$; tafla 1). Svörunarhlutfallið í 6. mánuði var sambærilegt við niðurstöður frá 3. mánuði.

Tafla 1: Verkun í 3. mánuði

	Meðferðaráætlun fyrir staðbundna barkstera§ (N=485)	Takrólímus 0,1% (N=487)
Svörunarhlutfall $\geq$ 60% bati skv. mEASI (Aðal endapunktur)§§	50,8%	71,6%
Bati $\geq$ 90% skv. almennu mati læknis	28,5%	47,7%

§ Meðferðaráætlun fyrir staðbundna barkstera = 0,1% hýdrókortisónbútýrat á bók og útlími, 1% hýdrókortisónasetat á andlit og háls

§§ Hærri gildi = meiri bati

Tíðni og eðli flestra aukaverkana var svipuð í meðferðarhópunum tveimur. Sviði í húð, herpes simplex, áfengisóþol (andlitsroði eða húðerting eftir neyslu áfengis), dofi í húð, ofurtilfinningar, þrymlabólur og húðbólga af völdum sveppasýkinga kom oftast fram í takrólímus meðferðarhópnum. Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum hjá hvorugum meðferðarhópnum meðan á rannsókninni stóð.

Í annarri rannsókninni fengu börn á aldrinum 2 til 15 ára með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis) meðferð tvisvar á sólarhring í þrjár vikur með 0,03% takrólímus smyrslis, 0,1% takrólímus smyrslis eða 1% hýdrókortisónasetatsmyrslis. Aðal endapunktur var flatarmál undir ferli (AUC) samkvæmt mEASI sem hlutfall af meðal grunnildi á meðferðartímabilinu. Niðurstöður þessarar fjölsetra (multicentre), tvíblindu slembirannsóknar sýndu að takrólímus smyrslis, 0,03% og 0,1% voru marktækt áhrifaríkari ($p < 0,001$ fyrir bæði) en 1% hýdrókortisónasetat smyrslis (tafla 2).

Tafla 2: Verkun í 3. viku

	Hýdrókortisónasetat 1% (N=185)	Takrólímus 0,03% (N=189)	Takrólímus 0,1% (N=186)
Miðgildi mEASI sem hlutfall af meðaltali AUC við grunnildi (Aðal endapunktur)§	64,0%	44,8%	39,8%
Bati $\geq 90\%$ skv. almennu mati læknis	15,7%	38,5%	48,4%

§ lægri gildi = meiri bati

Tíðni staðbundins sviða í húð var hærri í hópnum í takrólímus meðferð en hópnum í hýdrókortisónmeðferð. Kláðinn minnkaði með tímanum í takrólímus hópnum en ekki í hýdrókortisón hópnum. Það voru engar klínískt marktækar breytingar á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum í hvorugum meðferðarhópnum á meðan á klínísku rannsókninni stóð.

Tilgangur þriðju fjölsetra, tvíblindu slembirannsóknarinnar var að meta verkun og öryggi 0,03% takrólímus smyrslis sem borið var á einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við notkun 1% hýdrókortisónasetat smyrslis sem borið var á tvisvar sinnum á sólarhring hjá börnum með miðlungi vægt eða alvarlegt atópískt exem (atopic dermatitis). Meðferðartími var allt að 3 vikur.

Tafla 3: Verkun í 3. viku

	Hýdrókortisónasetat 1% Tvisvar á sólarhring (N=207)	Takrólímus 0,03% Einu sinni á sólarhring (N=207)	Takrólímus 0,03% Tvisvar á sólarhring (N=210)
Miðgildi hlutfallslegrar lækkunar á mEASI (Aðal endapunktur)§	47,2%	70,0%	78,7%
Bati $\geq 90\%$ skv. almennu mati læknis	13,6%	27,8%	36,7%

§ hærri gildi = meiri bati

Aðal endapunktur var skilgreindur sem hlutfall lækkunar á mEASI frá grunnildi til loka meðferðar. Tölfræðilega marktækt meiri bati kom fram með meðferð einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring með 0,03% takrólímus smyrslis samanborið við meðferð tvisvar sinnum á sólarhring með hýdrókortisónasetat smyrslis ($p < 0,001$ í báðum tilfellum). Meðferð tvisvar á sólarhring með 0,03% takrólímus smyrslis var áhrifaríkari en meðferð einu sinni á sólarhring (tafla 3). Tíðni staðbundins sviða í húð var hærri í hópnum sem fengu takrólímus meðferð en í hópnum sem fékk hýdrókortisón. Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á rannsóknarniðurstöðum eða lífsmörkum hjá hvorugum hópnum á meðan á rannsókninni stóð.

Í fjórðu rannsókninni fengu um það bil 800 sjúklingar (aldur ≥ 2 ár) meðferð, samfellda eða með hléum, með 0,1% takrólímus smyrslis í opinni, langtímarannsókn á öryggi, í allt að 4 ár. 300 sjúklingar

fengu meðferð í að minnsta kosti 3 ár og 79 sjúklingar í minnst 42 mánuði. Á grunni breytinga á EASI gildum og hlutfalli yfirborðs með húðbreytingum, hafði atópískt exem sjúklinga batnað óháð aldri á öllum tímapunktum. Að auki voru ekki merki um minnkaða verkun meðan á rannsókninni stóð. Heildartíðni aukaverkana fór heldur lækkandi eftir því sem leið á rannsóknina hjá öllum sjúklingum óháð aldri. Þrjár algengustu aukaverkanirnar voru flensulík einkenni (kvef, influensa, sýkingar í efri hluta öndunarvegs, o.fl.), kláði og sviði í húð. Engar aukaverkanir komu fram í þessari langtímarannsókn sem ekki höfðu komið fram áður í styttri og/eða áður gerðum rannsóknum.

Verkun og öryggi takrólímus smyrslis í viðhaldsmeðferð á miðlungs miklu og alvarlegu atópísku exemí voru metin hjá 524 sjúklingum í tveimur fasa III fjölsetra klínískri rannsókn af svipaðri gerð, ein á fullorðnum sjúklingum (≥ 16 ára) og ein á börnum (2-15 ára). Í báðum rannsóknum tóku sjúklingar með virkan sjúkdóm þátt í opnu rannsóknartímabili (OLP) þar sem meðhöndluð voru sjúk húðsvæði með takrólímus smyrslis tvisvar á sólarhring þar til bati hafði náð fyrirfram ákveðnu gildi (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , þ.e. áverkar horfnir, næstum horfnir eða lítilsháttar áverkar til staðar) eftir mest 6 vikur. Eftir það tóku sjúklingar þátt í tvíblindri samanburðarrannsókn (DCP) í allt að 12 mánuði. Sjúklingar fengu af handahófi annaðhvort takrólímus smyrslis (0,1% fullorðnir, 0,03% börn) eða burðarefni einu sinni á sólarhring tvisvar í viku á mánudögum og fimmtudögum. Ef sjúkdómurinn versnaði fengu sjúklingar meðferð með takrólímus smyrslis tvisvar á sólarhring í mest 6 vikur í opinni rannsókn þar til IGA gildið fór aftur í ≤ 2 .

Aðal endapunktur beggja rannsókna var að fjöldi tilfella þar sem sjúkdómurinn versnaði þannig að nauðsynlegt var að gripa til „talsverðrar meðferðar“ meðan á tvíblinda rannsóknartímabilinu (DCP) stóð, skilgreint sem versnun með IGA á bilinu 3-5 (þ.e. miðlungsmikill, alvarlegur og mjög alvarlegur sjúkdómur) á fyrsta degi ertiroðans og sem krafðist meira en 7 daga meðferðar. Báðar rannsóknir sýndu marktækan ávinning meðferðar með takrólímus smyrslis tvisvar í viku með tilliti til aðal og lykil auka endapunkta á 12 mánaða tímabili í samanlögðum sjúklingafjölda með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem. Í undirgreiningu hjá samanlögðum sjúklingafjölda með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem hélst þessi munur tölfræðilega marktækur (tafla 4). Engar aukaverkanir sem ekki höfðu áður verið skráðar komu fram í þessum tilraunum.

Tafla 4: Verkun (miðlungsmikils til alvarlegs undirhóps)

	Fullorðnir, ≥ 16 ára		Börn, 2-15 ára	
	Takrólímus 0,1% Tvisvar í viku (N=80)	Burðarefni Tvisvar í viku (N=73)	Takrólímus 0,03% Tvisvar í viku (N=78)	Burðarefni Tvisvar í viku (N=75)
Miðgildi fjölda VS sem krafðist talsverðrar meðferðar (inngríps) leiðrétt með tilliti til tímans að áhættu (% sjúklinga án VS sem krafðist „talsverðrar meðferðar“ (inngríps))	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Miðgildi tíma að fyrstu VS sem krafðist töluverðrar meðferðar (inngríps)	142 dagar	15 dagar	217 dagar	36 dagar
Miðgildi fjölda VS leiðrétt með tilliti til tíma að áhættu (% sjúklinga án nokkura VS tímabila)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Miðgildistími til fyrsti VS	123 dagar	14 dagar	146 dagar	17 dagar
Miðgildi (SD) hlutfallslegra daga af VS versnunar meðferðar	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

VS: Versnun sjúkdóms

Fyrir aðal og lykil auka endapunkta er $P < 0,001$ takrólímus smyrslis, 0,1% (fullorðnir) og 0,03% (börn), í hag.

Gerð var sjö mánaða, tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn á tveimur samhliða hópum barna (2-11 ára) með miðlungsmikið eða alvarlegt atópískt exem. Í öðrum hópnum fengu sjúklingar Protopic 0,03% smyrslis (n=121) tvisvar á sólarhring í 3 vikur og síðan einu sinni á sólarhring þar til einkenni hurfu. Í hópnum sem fékk virkt samanburðarlyf fengu sjúklingar 1% hýdrókortísónasetat smyrslis (HA) á höfuð og háls og 0,1% hýdrókortísónbútýrat smyrslis á bók og útlími (n=111) tvisvar á sólarhring í 2 vikur og síðan HA tvisvar á sólarhring á öll sjúk húðsvæði. Á tímabilinu fengu allir sjúklingar og einstaklingar í samanburðarhópi (n=44) grunnbólusetningu og endurgjöf (rechallenge) prótínsamtengds bóluefnis gegn *Neisseria meningitidis* af sermisgerð C.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var svörunarhlutfall við bólusetningu, skilgreint sem hundraðshlutfall sjúklinga með bakteríudrepandi mótefnaþéttni í sermi (serum bactericidal antibody (SBA)) sem nemur ≥ 8 við skoðun í 5. viku. Greining á svörunarhlutfalli í 5. viku sýnir samsvörun milli meðferðarhópanna (hýdrókortísón 98,3%, takrólímus smyrslis 95,4%; 7-11 ára: 100% í báðum hópum). Niðurstöðurnar voru svipaðar í samanburðarhópnum. Grunnsvörun við bólusetningu var óbreytt.

5.2 Lyfjahvörf

Klínísk gögn hafa sýnt að blóðþéttni takrólímus er lág eftir staðbundna notkun, og sé þéttni mælanleg vari hún aðeins í stuttan tíma.

Frásög

Rannsóknargögn frá heilbrigðum mönnum benda til þess að lítið sem ekkert magn takrólímus berist í blóðrásina eftir eina eða endurtekna staðbundna meðhöndlun með takrólímus smyrslis.

Æskilegur lágstyrkur til altækrar ónæmisbælingar þegar um er að ræða takrólímus við inntöku er 5-20 ng/ml hjá líffæraþegum. Blóðþéttni mældist $< 1,0$ ng/ml hjá flestum sjúklingum (fullorðnum og börnum) með atópískt exem eftir eina eða endurtekna meðhöndlun með takrólímus smyrslis (0,03-0,1%) og hjá ungabörnum eldri en 5 mánaða sem meðhöndluð voru með takrólímus smyrslis (0,03%). Þegar mælanleg blóðþéttni var hærri en 1,0 ng/ml, varaði hún aðeins í stuttan tíma. Altæk (systemic) dreifing um líkamann eykst eftir því sem meðferðarsvæði stækkar. Aftur á móti minnkar bæði magn og hraði á staðbundnu frásogi takrólímus þegar húðin grær. Bæði hjá fullorðnum og börnum, þar sem að meðaltali 50% af yfirborði líkamans er meðhöndlað, er þéttni (þ.e.a.s. AUC) takrólímus vegna Protopic smyrslis u.þ.b. 30 sinnum lægri en sem mælist eftir inntöku sjúklinga á ónæmisbælandi lyfjaskömmunum við nýrna- og lifrarflutninga. Lægsta blóðþéttni takrólímus sem getur valdið altækum (systemic) áhrifum er ekki þekkt.

Ekki bar á uppsöfnun á takrólímus hjá sjúklingum (fullorðnum og börnum) eftir langvarandi meðferð (allt að einu ári) með takrólímus smyrslis.

Dreifing

Þar sem altæk (systemic) dreifing um líkamann eftir notkun á takrólímus smyrslis er lítil er hin mikla binding takrólímus ($> 98,8\%$) við plasmaprótein ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Eftir að takrólímus smyrslis er borið á húð er takrólímus tekið upp í húðinni á sértækan hátt með lágmarks upptöku inn í blóðrásina.

Umbrot

Umbrot takrólímus í mannshúð voru ekki mælanleg. Takrólímus í blóði umbrotnar að mestu leyti í lifur fyrir tilstilli CYP3A4.

Brotthvarf

Sýnt hefur verið fram á litla úthreinsun á takrólímus eftir gjöf í bláæð. Meðaltals heildarúthreinsun er um það bil 2,25 l/klst. Lifrarúthreinsun takrólímus úr blóði getur verið minni í einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og í einstaklingum sem fá samtímis lyf sem eru öflugir CYP3A4-hemlar.

Eftir endurtekna staðbundna meðhöndlun með smyrslinu var áætlaður meðaltals helmingunartími takrólímus 75 klukkustundir hjá fullorðnum og 65 klukkustundir hjá börnum.

Börn

Lyfjahlvörf takrólímus eftir staðbundna notkun eru svipuð og kemur fram hjá fullorðnum, þar sem altæk (systemic) útsetning er í lágmarki og engin merki eru um uppsöfnun (sjá hér á undan).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir við endurtekna notkun og staðbundið þol

Við endurtekna staðbundna meðhöndlun með takrólímus smyrslis eða burðarefni smyrslisins á rottum, kanínum og smágrísimum sáust smávægilegar húðbreytingar í mynd hörundsroða, bjúgs og nabba. Langvarandi staðbundin meðferð með takrólímus á rottum olli altækum (systemic) eiturverkunum, meðal annars breytingum í nýrum, brisi, augum og taugakerfi. Breytingarnar urðu vegna mikillar altækrar (systemic) dreifingar um líkamann hjá nagdýrum sem stafaði af miklu frásogi takrólímus gegnum húð. Eina altæka (systemic) breytingin sem kom fram hjá smágrísimum við háan styrkleika (3%) smyrslisins var nokkuð minni þyngdaraukning sem kom fram hjá kvendýrum. Kanínur voru sérstaklega næmar fyrir takrólímus við gjöf í bláæð, en þar sáust afturkræf hjartaeitrunaráhrif.

Stökkbreytandi eiginleikar

In vitro og *in vivo* tilraunir bentu ekki til að takrólímus hafi stökkbreytandi eiginleika.

Krabbameinsvaldandi eiginleikar

Rannsóknir á altækum (systemic) krabbameinsvaldandi eiginleikum í músum (18 mánuðir) og rottum (24 mánuðir) sýndu ekki fram á að takrólímus hafi krabbameinsvaldandi eiginleika.

Í 24 mánaða húðkrabbameinsrannsókn í músum með 0,1% smyrslis sáust engin húðæxli. Í sömu rannsókn sást aukin tíðni eitlakrabbameins sem var tengd mikilli altækri (systemic) útsetningu. Í rannsókn á ljósgeislunaráhrifum á hárlausar hvítingjamýs fengu dýrin langtíma meðhöndlun með takrólímus smyrslis og UV geislun. Hjá dýrum sem voru meðhöndluð með takrólímus smyrslis var sá tími sem leið þar til húðæxli (flöguþekjukrabbamein) mynduðust tölfræðilega marktækt styttri og aukning var á fjölda æxla. Áhrifin komu fram við hærri styrkleika sem nam 0,3% og 1%. Þýðing þessa fyrir menn er enn óþekkt. Það er óljóst hvort áhrif takrólímus eru afleiðing altækrar (systemic) ónæmisbælingar eða staðbundinnar verkunar. Ekki er hægt að útiloka alveg hættu fyrir menn þar sem ekki er vitað hvort staðbundin ónæmisbæling er hugsanleg við langtímanotkun takrólímus smyrslis.

Eiturverkun á æxlun

Eiturverkanir á fósturvísu/fóstur sáust í rottum og kanínum, en aðeins í skömmum sem ullu greinilegri eitrun hjá ungafullum dýrum. Minnkun á starfsemi sæðisfruma sást í karlrottum eftir stóra skammta af takrólímus undir húð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hvítt vaselín
Paraffínolía
Própýlenkarbónat
Hvítt bývax
Fast paraffín
Bútýlhýdroxýtólúen (E321)
All-*rac*- α -tókóferól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Lagskipt túpa, fððruð að innan með lágbéttni pólýetýleni og með skrúfloki úr hvítu pólýprópýleni.

Stærð umbúða: 10 g, 30 g og 60 g.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 28. febrúar 2002
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. nóvember 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PROTOPIC 0,03% SMYRSLI (10 g, 30 g, 60 g ASKJA)

1. HEITI LYFS

Protopic 0,03% smyrslí
takrólímus einhýdrat

2. VIRKT EFNI

1 g smyrslí inniheldur: 0,3 mg takrólímus (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

hvítt vaselín, paraffínolíu, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúen (E321), all-*rac*- α -tókóferól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Smyrslí

10 g
30 g
60 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Protopic 0.03%

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

PROTOPIC 0,03% SMYRSLI (10 g TÚPA)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Protopic 0,03% smyrslí
takrólímus einhýdrat
Til notkunar á húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 g

6. ANNAD

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið við lægri hita en 25°C.

EU/1/02/201/005

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

PROTOPIC 0,03% SMYRSLI (30 g, 60 g TÚPA)

1. HEITI LYFS

Protopic 0,03% smyrslí
takrólímus einhýdrat

2. VIRKT EFNI

1 g smyrslí inniheldur: 0,3 mg takrólímus (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

hvítt vaselín, paraffínolíu, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúen (E321), all-*rac*- α -tókóferól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Smyrslí

30 g

60 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PROTOPIC 0,1% SMYRSLI (10 g, 30 g, 60 g ASKJA)

1. HEITI LYFS

Protopic 0,1% smyrslí
takrólímus einhýdrat

2. VIRKT EFNI

1 g smyrslí inniheldur: 1,0 mg takrólímus (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAREFNI

hvítt vaselín, paraffínolíu, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúene (E321), all-*rac*- α -tókóferól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Smyrslí

10 g
30 g
60 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Protopic 0.1%

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

PROTOPIC 0,1% SMYRSLI (10 g TÚPA)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Protopic 0,1% smyrslí
takrólímus einhýdrat
Til notkunar á húð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 g

6. ANNAD

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Geymið við lægri hita en 25°C.

EU/1/02/201/006

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

PROTOPIC 0,1% SMYRSLI (30 g, 60 g TÚPA)

1. HEITI LYFS

Protopic 0,1% smyrslí
takrólímus einhýdrat

2. VIRKT EFNI

1 g smyrslí inniheldur: 1,0 mg takrólímus (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

hvítt vaselín, paraffínolíu, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúen (E321), all-*rac*- α -tókóferól.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Smyrslí

30 g

60 g

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar á húð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Protopic 0,03% smyrslí takrólímus einhýdrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Protopic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Protopic
3. Hvernig nota á Protopic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Protopic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Protopic og við hverju það er notað

Virka efnið í Protopic, takrólímus einhýdrat, er ónæmisbælandi lyf.

Protopic 0,03% smyrslí er notað til að meðhöndla miðlungi mikið og alvarlegt atópískt exem hjá fullorðnum, sem sýna óviðunandi svörun við eða óþol gagnvart hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar, og hjá börnum (2 ára og eldri) sem hafa ekki svarað á viðunandi hátt hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar.

Þegar miðlungs mikið til alvarlegt atópískt exem er horfið eða næstum horfið eftir allt að 6 vikna meðferð á ertiroða (flare) og þú finnur fyrir tíðum ertiroða (þ.e. 4 sinnum eða oftar á ári) þá er mögulegt að koma í veg fyrir ertiroða eða lengja tíma án ertiroða með því að nota Protopic 0,03% smyrslí tvisvar í viku.

Í atópísku exemi veldur ofsvörun ónæmiskerfis húðarinnar húðbólgu (kláða, roða, þurrki). Protopic breytir hinni afbrigðilegu ónæmissvörun og dregur úr húðbólgunni og kláðanum.

2. Áður en byrjað er að nota Protopic

Ekki má nota Protopic

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímus eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir sýklalyfjum af flokki makrólíða (t.d. azitrómýcín, klaritrómýcín, erytrómýcín).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni áður en Protopic er notað:

- ef þú ert með **lifrabilun**.
- ef þú ert með **illkynja mein í húð** (æxli) eða ef **ónæmiskerfi þitt er veiklað** (ónæmisbæling) hver svo sem ástæðan er.
- ef þú ert með **arfgengan sjúkdóm í húðþekjuskilju** svo sem Nethertons heilkenni, flysjuhreisturhúð (víðtæk hreistrun húðar vegna þykknunar húðþekjunnar), eða ef þú ert með

bólgujúkdóm í húð svo sem **ákomudrep** eða ert með **skinnflagningsbólgu** (bólguroða og hreistrun um alla húð).

- ef þú ert með hýsilsótt í húð (ónæmisviðbrögð húðarinnar sem eru algengir fylgikvillar hjá sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergsskipti).
- ef þú ert með **eitlastækkanir** við upphaf meðferðar. Talaðu við lækinn ef eitlar stækka meðan á meðferð með Protopic stendur.
- ef þú ert með **sýkt sár**. Berðu ekki smyrslíð á sýkt sár.
- ef þú tekur eftir einhverjum **breytingum á útliti húðarinnar**. Hafðu samband við lækinn.
- með hliðsjón af langtímarannsóknum og reynslu af notkun hafa tengsl milli meðferðar með Protopic smyrslí og myndun illkynja meina í húð ekki verið staðfest, en endanlega ályktun er ekki hægt að draga.
- Forðast skal langvarandi geislun á húð frá sólarljósi eða öðrum ljósgjöfum svo sem ljósabekkjum. Ef þú ert mikið utandyra eftir notkun Protopic er ráðlagt að verja húðina gegn sólinni með því að nota sólarvörn og klæðast rúmum klæðnaði. Leitaðu þar að auki til læknisins um önnur ráð til varnar gegn sólarljósi. Ef ljósameðferð er fyrirhuguð skaltu láta lækinn vita að þú notar Protopic þar sem notkun á Protopic er ekki ráðlögð samtímis ljósameðferð.
- Ef lækinn segir þér að að nota Protopic tvisvar í viku til að halda atópíska exému í skefjum, á hann að meta ástand þitt á a.m.k. 12 mánaða fresti þó svo að það þú hafir stjórn á því. Hjá börnum skal viðhaldsmeðferð hætt tímabundið eftir 12 mánuði til að meta hvort enn sé þörf á áframhaldandi meðferð.
- mælt er með því að nota Protopic smyrslí í sem minnstum styrkleika og í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er. Sú ákvörðun skal byggð á mati læknisins á því hvernig exemið þitt bregst við Protopic smyrslinu.

Börn

- Protopic smyrslí er **ekki viðurkennt handa börnum yngri en 2 ára**. Því á ekki að nota það handa þessum aldurshópi. Ráðfærðu þig við lækinn.
- Áhrif meðhöndlunar með Protopic smyrslí á ófullþroska ónæmiskerfi barna, sérstaklega ungra barna, eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja og snyrtivara samhliða Protopic

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má mýkjandi krem og húðáburði meðan á meðferð með Protopic stendur, en þessar vörur ætti ekki að nota innan tveggja klukkustunda áður en eða eftir að Protopic er borið á.

Notkun Protopic samtímis öðrum lyfjum til notkunar á húð eða inntöku barkstera (t.d. kortísóns) eða lyfja sem verka á ónæmiskerfið hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun Protopic með áfengi

Meðan á notkun Protopic stendur getur neysla áfengis valdið roða og hitatilfinningu í húð og andliti.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Protopic inniheldur bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Protopic inniheldur bútýlhýdroxýtólúen (E321), sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertihúðbólgu), eða ertingu í auga og slímhúðum.

3. Hvernig nota á Protopic

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

- Berið Protopic í þunnu lagi á sjúkt húðsvæði.
- Protopic má nota á flest svæði líkamans, þar á meðal andlit og háls, og olnboga- og hnésbætur.
- Forðast á að nota smyrslíð í nef, munn eða augu. Ef smyrslíð kemst í snertingu við eitthvert þessara svæða á að þurrka það vandlega af og/eða skola það af með vatni.
- Hyljið ekki meðhöndlaða húð með plástrum eða umbúðum.
- Þvoið hendurnar eftir að hafa borið Protopic á, nema einnig sé verið að meðhöndla hendurnar.
- Verið viss um að húðin sé algjörlega þurr áður en Protopic er borið á eftir bað eða sturtu.

Börn (2 ára og eldri)

Berið Protopic 0,03% smyrslí á tvisvar á sólarhring í allt að þrjár vikur, kvölds og morgna. Síðan á að nota smyrslíð einu sinni á sólarhring á hvert sjúkt húðsvæði þar til exemið er horfið.

Fullorðnir (16 ára og eldri)

Til notkunar hjá fullorðnum (16 ára og eldri) fæst Protopic í tveimur styrkleikum (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí). Læknirinn ákveður hvor styrkleikinn sé betri fyrir þig.

Yfirleitt hefst meðferð með Protopic 0,1% smyrslí tvisvar sinnum á sólarhring, kvölds og morgna, þar til exemið er horfið. Miðað við hvernig exemið bregst við meðferð ákveður læknirinn hvort unnt sé að nota smyrslíð sjaldnar eða hvort nota megi lægri styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslí.

Meðhöndlið hvert sjúkt húðsvæði þangað til exemið er horfið. Batamerki sjást yfirleitt innan einnar viku. Leitið til læknisins um aðrar mögulegar meðferðir ef engin merki bata sjást eftir tvær vikur.

Læknirinn getur sagt þér að nota Protopic smyrslíð tvisvar í viku eftir að exemið er horfið eða næstum horfið (Protopic 0,03% fyrir börn og Protopic 0,1% fyrir fullorðna). Protopic smyrslí skal bera á einu sinni á sólarhring tvisvar sinnum í viku (t.d. á mánudögum og fimmtudögum) á svæði líkamans þar sem atópiískt exem kemur yfirleitt fram. Látið 2-3 daga líða án Protopic á milli meðferða. Ef einkenni koma fram aftur skaltu nota Protopic tvisvar á sólarhring eins og tekið er fram hér að ofan og hafa samband við lækninn til að fara yfir meðferðina með þér.

Ef einhverju af smyrslinu er kyngt fyrir slysi

Ef smyrslinu er kyngt fyrir slysi ber að leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi eins fljótt og auðið er. Reynið ekki að framkalla uppköst.

Ef gleymist að nota Protopic

Ef gleymist að bera smyrslíð á á tilsettum tíma, skal gera það um leið og eftir því er munað og halda síðan áfram eins og áður.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- brunatilfinning og kláði
- Þessi einkenni eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil og hverfa almennt innan viku frá því að notkun Protopic hefst.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði
- hitatilfinning
- verkur
- aukið húðnæmi (einkum gagnvart hita og kulda)

- náladofi
- útbrot
- staðbundin húðsýking, án tillits til orsaka, að meðtöldu en einskorðast ekki við: bólgu eða sýkingu í hásekkjum
- frunsur, dreifðar herpes simplex sýkingar
- roði í andliti eða erting í húð eftir neyslu áfengis er einnig algeng

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- þrymlabólur

Tilkynnt var um sýkingar á svæðinu sem borið var á í kjölfar meðferðar sem fór fram tvisvar í viku hjá börnum og fullorðnum. Tilkynnt hefur verið um hrúðurgeit hjá börnum, sem er bakteríusýking í yfirborði húðar og veldur yfirleitt blöðrum og sárum á húð.

Tilkynnt var um rósroða, húðbólgu sem líkist rósroða, brúnar litabreytingar (flatir brúnir blettir á húð), bjúg á notkunarstað og herpesveirusýkingu í augum eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Protopic

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á túpu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Protopic inniheldur

- Virka innihaldsefnið er takrólímus einhýdrat. Eitt gramm af Protopic 0,03% smyrslí inniheldur 0,3 mg takrólímus (sem takrólímus einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru hvítt vaselín, paraffínolía, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúen (E321) og all-*rac*- α -tókóferól.

Lýsing á útliti Protopic og pakkningastærðir

Protopic er hvítt eða aðeins gulleitt smyrslí. Það fæst í túpum sem innihalda 10, 30 eða 60 grömm af smyrslí. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar. Protopic fæst í tveimur styrkleikum (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí).

Markaðsleyfishafi

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

LEO Pharma A/S
Тел.: +45 44 94 58 88
Дания

Česká republika

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

Danmark

LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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
Tel: +45 44 94 58 88
Danemarca

Ireland

LEO Laboratories Ltd
Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Protopic 0,1% smyrslí takrólímús einhýdrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Protopic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Protopic
3. Hvernig nota á Protopic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Protopic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Protopic og við hverju það er notað

Virka efnið í Protopic, takrólímús einhýdrat, er ónæmisbælandi lyf.

Protopic 0,1% smyrslí er notað til að meðhöndla miðlungi mikið og alvarlegt atópískt exem hjá fullorðnum, sem sýna óviðunandi svörun við eða óþol gagnvart hefðbundinni meðferð, svo sem barksterum til staðbundinnar notkunar.

Þegar miðlungs mikið til alvarlegt atópískt exem er horfið eða næstum horfið eftir allt að 6 vikna meðferð á ertiroða (flare) og þú finnur fyrir tíðum ertiroða (þ.e. 4 sinnum eða oftar á ári) þá er mögulegt að koma í veg fyrir ertiroða eða lengja tíma án ertiroða með því að nota Protopic 0,1% smyrslí tvisvar í viku.

Í atópísku exemi veldur ofsvörun ónæmiskerfis húðarinnar húðbólgu (kláða, roða, þurrki). Protopic breytir hinni afbrigðilegu ónæmissvörun og dregur úr húðbólgunni og kláðanum.

2. Áður en byrjað er að nota Protopic

Ekki má nota Protopic

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir takrólímús eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6) eða fyrir sýklalyfjum af flokki makrólíða (t.d. azitrómýcíni, klaritrómýcíni, erýtrómýcíni).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Protopic er notað:

- ef þú ert með **lifrabílun**.
- ef þú ert með **illkynja mein í húð** (æxli) eða ef **ónæmiskerfi þitt er veiklað** (ónæmisbæling) hver svo sem ástæðan er.
- ef þú ert með **arfgengan sjúkdóm í húðþekjuskilju** svo sem Nethertons heilkenni, flysjuhreisturhúð (víðtæk hreistrun húðar vegna þykkunar húðþekjunnar), eða ef þú ert með bólgujúkdóm í húð svo sem **ákomudrep** eða ert með **skinnflagningsbólgu** (bólguroða og hreistrun um alla húð).

- ef þú ert með hýsilsótt í húð (ónæmisviðbrögð húðarinnar sem eru algengir fylgikvillar hjá sjúklingum sem hafa gengist undir beinmergsskipti).
- ef þú ert með **eitlastækkanir** við upphaf meðferðar. Talaðu við lækinn ef eitlar stækka meðan á meðferð með Protopic stendur.
- ef þú ert með **sýkt sár**. Berðu ekki smyrslíð á sýkt sár.
- ef þú tekur eftir einhverjum **breytingum á útliti húðarinnar**. Hafðu samband við lækinn.
- með hliðsjón af langtímarannsóknum og reynslu af notkun hafa tengsl milli meðferðar með Protopic smyrslí og myndun illkynja meina í húð ekki verið staðfest, en endanlega ályktun er ekki hægt að draga.
- Forðast skal langvarandi geislun á húð frá sólarljósi eða öðrum ljósgjöfum svo sem ljósabekkjum. Ef þú ert mikið utandyra eftir notkun Protopic er ráðlagt að verja húðina gegn sólinni með því að nota sólarvörn og klæðast rúmum klæðnaði. Leitaðu þar að auki til læknisins um önnur ráð til varnar gegn sólarljósi. Ef ljósameðferð er fyrirhuguð skaltu láta lækinn vita að þú notar Protopic þar sem notkun á Protopic er ekki ráðlögð samtímis ljósameðferð.
- Ef lækinn segir þér að að nota Protopic tvisvar í viku til að halda atópíska exému í skefjum, á hann að meta ástand þitt á a.m.k. 12 mánaða fresti þó svo að það þú hafir stjórn á því. Hjá börnum skal viðhaldsmeðferð hætt tímabundið eftir 12 mánuði til að meta hvort enn sé þörf á áframhaldandi meðferð.
- mælt er með því að nota Protopic smyrslí í sem minnstum styrkleika og í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er. Sú ákvörðun skal byggð á mati læknisins á því hvernig exemið þitt bregst við Protopic smyrslinu.

Börn

- Protopic 0,1% smyrslí er **ekki viðurkennt handa börnum yngri en 16 ára**. Því á ekki að nota það handa þessum aldurshópi. Ráðfærðu þig við lækinn.
- Áhrif meðhöndlunar með Protopic smyrslí á ófullþroska ónæmiskerfi barna, sérstaklega ungra barna, eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja og snyrtivara samhliða Protopic

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Nota má mýkjandi krem og húðáburði meðan á meðferð með Protopic stendur, en þessar vörur ætti ekki að nota innan tveggja klukkustunda áður en eða eftir að Protopic er borið á.

Notkun Protopic samtímis öðrum lyfjum til notkunar á húð eða inntöku barkstera (t.d. kortísóns) eða lyfja sem verka á ónæmiskerfið hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun Protopic með áfengi

Meðan á notkun Protopic stendur getur neysla áfengis valdið roða og hitatilfinningu í húð og andliti.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Protopic inniheldur bútýlhýdroxýtólúen (E321)

Protopic inniheldur bútýlhýdroxýtólúen (E321), sem getur valdið staðbundnum viðbrögðum í húð (t.d. snertihúðbólgu), eða ertingu í auga og slímhúðum.

3. Hvernig nota á Protopic

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Berið Protopic í þunnu lagi á sjúkt húðsvæði.

- Protopic má nota á flest svæði líkamans, þar á meðal andlit og háls, og olnboga- og hnésbætur.
- Forðast á að nota smyrslíð í nef, munn eða augu. Ef smyrslíð kemst í snertingu við eitthvert þessara svæða á að þurrka það vandlega af og/eða skola það af með vatni.
- Hyljið ekki meðhöndlaða húð með plástrum eða umbúðum.
- Þvoið hendurnar eftir að hafa borið Protopic á, nema einnig sé verið að meðhöndla hendurnar.
- Verið viss um að húðin sé algjörlega þurr áður en Protopic er borið á eftir það eða sturtu.

Fullorðnir (16 ára og eldri)

Til notkunar hjá fullorðnum (16 ára og eldri) fæst Protopic í tveimur styrkleikum (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí). Læknirinn ákveður hvor styrkleikinn sé betri fyrir þig.

Yfirleitt hefst meðferð með Protopic 0,1% smyrslí tvisvar sinnum á sólarhring, kvölds og morgna, þar til exemið er horfið. Miðað við hvernig exemið bregst við meðferð ákveður læknirinn hvort unnt sé að nota smyrslíð sjaldnar eða hvort nota megji lægri styrkleikann, Protopic 0,03% smyrslí.

Meðhöndlið hvert sjúkt húðsvæði þangað til exemið er horfið. Batamerki sjást yfirleitt innan einnar viku. Leitið til læknisins um aðrar mögulegar meðferðir ef engin merki bata sjást eftir tvær vikur.

Læknirinn getur sagt þér að nota Protopic 0,1% smyrslí tvisvar í viku eftir að exemið er horfið eða næstum horfið. Protopic 0,1% smyrslí skal bera á einu sinni á sólarhring tvisvar sinnum í viku (t.d. á mánudögum og fimmtudögum) á svæði líkamans þar sem atópískt exem kemur yfirleitt fram. Látið 2-3 daga líða án Protopic á milli meðferða. Ef einkenni koma fram aftur skaltu nota Protopic tvisvar á sólarhring eins og tekið er fram hér að ofan og hafa samband við lækninn til að fara yfir meðferðina með þér.

Ef einhverju af smyrslinu er kyngt fyrir slysi

Ef smyrslinu er kyngt fyrir slysi ber að leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi eins fljótt og auðið er. Reynið ekki að framkalla uppköst.

Ef gleymist að nota Protopic

Ef gleymist að bera smyrslíð á á tilsettum tíma, skal gera það um leið og eftir því er munað og halda síðan áfram eins og áður.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- brunatilfinning og kláði

Þessi einkenni eru yfirleitt væg eða í meðallagi mikil og hverfa almennt innan viku frá því að notkun Protopic hefst.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- roði
- hitatilfinning
- verkur
- aukið húðnæmi (einkum gagnvart hita og kulda)
- náladofi
- útbrot
- staðbundin húðsýking, án tillits til orsaka, að meðtöldu en einskorðast ekki við: bólgu eða sýkingu í hársekkjum
- frunsur, dreifðar herpes simplex sýkingar

- roði í andliti eða erting í húð eftir neyslu áfengis er einnig algeng

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- þrymlabólur

Tilkynnt var um sýkingar á svæðinu sem borið var á í kjölfar meðferðar sem fór fram tvisvar í viku hjá fullorðnum.

Tilkynnt var um rósroða, húðbólgu sem líkist rósroða, brúnar litabreytingar (flatir brúnir blettir á húð), bjúg á notkunarstað og herpesveirusýkingu í augum eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Protopic

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á túpu og öskjunni á eftir „EXP”. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Protopic inniheldur

- Virka innihaldsefnið er takrólímus einhýdrat. Eitt gramm af Protopic 0,1% smyrslí inniheldur 1,0 mg takrólímus (sem takrólímus einhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru hvítt vaselín, paraffínolía, própýlenkarbónat, hvítt bývax, fast paraffín, bútýlhýdroxýtólúen (E321) og all-*rac*- α -tókóferól.

Lýsing á útliti Protopic og pakkingastærðir

Protopic er hvítt eða aðeins gulleitt smyrslí. Það fæst í túpum sem innihalda 10, 30 eða 60 grömm af smyrslí. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar. Protopic fæst í tveimur styrkleikum (Protopic 0,03% og Protopic 0,1% smyrslí).

Markaðsleyfishafi

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmörk

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

България

LEO Pharma A/S

Тел.: +45 44 94 58 88

Дания

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 734 575 982

Danmark

LEO Pharma AB

Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland

LEO Pharma GmbH

Tel: +49 6102 2010

Eesti

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Taani

Ελλάδα

LEO Pharmaceutical Hellas S.A.

Τηλ: +30 210 68 34322

España

Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Tel: +34 93 221 3366

France

Laboratoires LEO

Tél: +33 1 3014 40 00

Hrvatska

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Danska

Ireland

LEO Laboratories Ltd

Tel: +353 (0) 1 490 8924

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Danija

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

Magyarország

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Dánia

Malta

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Id-Danimarka

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

Tel: +45 44 94 58 88

Danemarca

Slovenija

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Danska

Slovenská republika

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 734 575 982

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.