

VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03 % salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g Protopic 0,03 % salve inneholder 0,3 mg takrolimus som takrolimusmonohydrat (0,03 %).

Hjelpestoff med kjent effekt

Butylhydroksytoluen (E 321) 15 mikrogram/g salve.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve

En hvit til svakt gulaktig salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Protopic 0,03 % salve er indisert til voksne, ungdom og barn fra 2 års alder.

Behandling av oppblussing

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som ikke responderer tilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell terapi som f.eks. kortikosteroider til lokal bruk.

Barn (2 år og eldre)

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos barn som ikke har respondert tilstrekkelig på konvensjonell terapi som f.eks. kortikosteroider til lokal bruk.

Vedlikeholdsbehandling

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt for å forebygge oppblussing og forlenge intervallene uten oppblussing hos pasienter med hyppige forverringer av sykdommen (dvs. fire ganger eller mer per år) og som har hatt en initiell respons på maksimalt seks ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Protopic bør initieres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt.

Protopic er tilgjengelig i to styrker, Protopic 0,03 % og Protopic 0,1 % salve

Dosering

Behandling av oppblussing

Protopic kan brukes som korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig over en lengre periode.

Behandling med Protopic bør startes ved første tegn til symptomer. Alle affiserte områder av huden bør behandles med Protopic til lesjonene er leget, nesten leget eller bare lett affisert.

Deretter anses pasientene egnet for vedlikeholdsbehandling (se under). Ved første tegn på tilbakefall (oppblussing) av symptomene, bør behandling startes på nytt.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling bør startes med Protopic 0,1 % to ganger daglig og behandlingen bør fortsette inntil lesjonen er leget. Dersom symptomene kommer tilbake bør behandling med Protopic 0,1 % to ganger daglig startes på nytt. Det bør gjøres et forsøk på å redusere applikasjonshyppigheten eller på å bruke den svakere Protopic 0,03 % salven dersom den kliniske tilstanden tillater dette.

Generelt sees bedring innen en uke etter behandlingsstart. Dersom det ikke sees tegn til bedring etter to ukers behandling bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Eldre

Det er ikke utført spesifikke studier på eldre mennesker. Imidlertid tilsier klinisk erfaring med denne pasientgruppen at dosejustering ikke er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Barn (2 år og eldre) bør bruke den lavere styrken av Protopic, 0,03 % salve. Behandlingen bør startes med 2 påføringer daglig i opptil tre uker. Deretter bør hyppigheten reduseres til en gang daglig til lesjonene tilheles (se avsnitt 4.4)

Protopic salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Vedlikeholdsbehandling

Pasienter som responderer på inntil 6 ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert) kan gå over til vedlikeholdsbehandling.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Voksne pasienter bør bruke Protopic 0,1 % salve.

Protopic salve bør påføres en gang daglig to ganger i uken (f. eks mandag og torsdag) på områder som vanligvis affiseres av atopisk eksem for å forhindre forverring og oppblussing. Mellom påføringene bør det være 2-3 dager uten behandling med Protopic.

Etter 12 måneders behandling bør legen vurdere pasientens tilstand og avgjøre om fortsatt vedlikeholdsbehandling er indisert, da det ikke finnes sikkerhetsdata for behandling utover 12 måneder.

Ved tegn til ny oppblussing, bør det startes behandling to ganger daglig (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Eldre

Det er ikke gjort spesifikke studier av eldre mennesker (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Pediatrisk populasjon

Barn (2 år eller eldre) bør bruke den svakere Protopic 0,03 % salven. Protopic salve bør påføres en gang om dagen to ganger i uken (f. eks mandag og torsdag) på områder som vanligvis er affisert av atopisk dermatitt for å hindre forverring og oppblussing. Mellom påføringene bør det være 2-3 dager uten behandling med Protopic.

Vurdering av barnets tilstand etter 12 måneders behandling bør omfatte seponering av behandlingen for å vurdere behovet for fortsatt behandlingsregime og sykdommens forløp.

Protopic salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Protopic salve bør påføres som et tynt lag på de affiserte eller vanligvis affiserte hudområder. Protopic salve kan brukes på alle deler av kroppen, inkludert ansikt, hals og bøyefurer, men ikke på slimhinner. Protopic salve skal ikke brukes under okklusjon, fordi denne administrasjonsmåten ikke er studert hos pasienter (se avsnitt 4.4)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, makrolider generelt, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksposering av huden for sollys bør begrenses, og bruk av ultrafiolett (UV) lys fra solarium, behandling med UVB eller UVA i kombinasjon med psoralener (PUVA) bør unngås ved bruk av Protopic salve (se pkt. 5.3). Legene bør gi pasientene råd angående egnede beskyttelsesmetoder mot sol, slik som begrensnings av oppholdstid i sola, bruk av et solbeskyttende middel og tildekking av huden med egnede plagg. Protopic salve bør ikke påføres lesjoner som anses som potensielt maligne eller premaligne. Utvikling av alle nye endringer på et behandlet område, og som er forskjellig fra tidligere eksem, bør vurderes av legen.

Bruk av takrolimussalve anbefales ikke for pasienter med en hudbarrieredefekt slik som Nethertons syndrom, lamellær iktyose, generell erythrodermi, pyoderma gangrenosum eller kutan graft versus host reaksjon. Disse hudtilstandene kan øke systemisk absorpsjon av takrolimus. Tilfeller av økte blodnivåer av takrolimus har blitt rapportert etter markedsføring for disse tilstandene. Protopic bør ikke brukes hos pasienter med medfødt eller ervervet immunsvikt eller hos pasienter som får behandling som forårsaker immunsuppresjon.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Protopic over lengre tid hos pasienter der store hudområder er berørt, spesielt hos barn (se pkt. 4.2). Pasienter, særlig barn må evalueres fortløpende ved behandling med Protopic med tanke på behandlingsrespons og for å avgjøre behovet for fortsatt behandling. Etter 12 måneders behandling bør denne vurderingen inkludere seponering av Protopicbehandlingen hos barn (se pkt. 4.2). Effekten av behandling med Protopic salve på immunsystemet hos barn under 2 år, hvor immunsystemet er under utvikling, er enda ikke klarlagt (se pkt. 4.1).

Protopic inneholder virkestoffet takrolimus, som er en kalsineurininhibitor. Hos transplantasjonspasienter er langvarig systemisk eksponering for kraftig immunsuppresjon etter systemisk administrering av kalsineurininhibitorer forbundet med økt risiko for å utvikle lymfomer og hudmaligniteter. Det er ikke funnet betydelige systemiske takrolimusnivåer hos pasienter med atopisk dermatitt som har fått behandling med Protopic, og rollen til lokal immunsuppresjon er ukjent. Basert på resultatene fra langtidsstudier og erfaring, er en sammenheng mellom behandling med Protopic salve og utvikling av maligniteter ikke blitt bekreftet, men det kan ikke trekkes sikre

konklusjoner. Det anbefales å bruke takrolimus salve av laveste styrke med laveste frekvens og korteste nødvendige varighet som avgjort ved legens evaluering af den kliniske tilstanden (se pkt. 4.2).

Lymfadenopati var mindre hyppig (0,8 %) rapportert i kliniske utprøvinger. De fleste av disse tilfellene hadde sammenheng med infeksjoner (hud, luftveier, tenner) og ble behandlet med egnede antibiotika. Lymfadenopati som er til stede ved starten av behandlingen bør utredes og holdes under oppsikt. Ved vedvarende lymfadenopati bør etiologien undersøkes. I fravær av en klar etiologi for lymfadenopati eller ved akutt infeksøs mononukleose, bør seponering av Protopic vurderes. Pasienter som utvikler lymfadenopati under behandling, bør overvåkes for å sikre at lymfadenopati går over.

Pasienter med atopisk dermatitt er predisponerte for overfladiske hudinfeksjoner. Protopic salve har ikke vært vurdert med hensyn på sikkerhet og effekt i behandling av klinisk infisert atopisk dermatitt. Før start av behandling med Protopic salve bør kliniske infeksjoner på behandlingsstedet være leget. Behandling med Protopic er forbundet med økt risiko for follikulitt og infeksjoner med herpesvirus (herpes simplex-dermatitt (herpetisk eksem), herpes simplex (forkjølelsessår), Kaposi varicelliform eruption) (se pkt. 4.8). Dersom noen av disse infeksjonene er tilstede, bør risikoen forbundet med bruk av Protopic vurderes opp mot fordelene.

Mykgjørende kremer bør ikke påføres på samme område innen 2 timer før og 2 timer etter påføring av Protopic salve. Samtidig bruk av andre preparater til lokal bruk har ikke vært vurdert. Det er ingen erfaring med samtidig bruk av systemiske steroider eller immunsupprimerende midler.

Forsiktighet bør utvises for å unngå kontakt med øyne og slimhinner. Dersom salven ved et uhell påføres disse stedene, bør den tørkes nøye av og/eller skylles av med vann.

Bruk av Protopic salve ved okklusjonsbehandling har ikke vært undersøkt hos pasienter. Bruk av dekkbandasje anbefales ikke.

Som for andre legemidler til lokal bruk bør pasientene vaske hendene etter påføring, dersom ikke hendene skal behandles.

Takrolimus metaboliseres i utstrakt grad i leveren, og selv om blodkonsentrasjonene er lave etter topisk behandling bør salven brukes med forsiktighet hos pasienter med leversvikt (se pkt. 5.2).

Advarsler om hjelpestoffer

Protopic salve inneholder butylhydroksytoluen (E 321) som hjelpestoff, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier med legemidler til lokal bruk og takrolimus salve har ikke vært utført.

Takrolimus metaboliseres ikke i human hud, noe som indikerer at det ikke er noe potensiale for perkutane interaksjoner som kan påvirke metabolismen av takrolimus.

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via hepatisk cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Systemisk eksponering etter lokal påføring av takrolimus salve er lav (<1,0 ng/ml) og påvirkes sannsynligvis ikke av samtidig bruk av andre substanser som er kjente hemmere av CYP3A4. Muligheten for interaksjoner kan imidlertid ikke utelukkes, og samtidig systemisk bruk av kjente

CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, itraconazol, ketokonazol og diltiazem) hos pasienter med utbredt og/eller erythroderm sykdom bør gjøres med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

En interaksjonsstudie med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serotype C er studert hos barn i alderen 2-11 år. Det ble ikke sett noen effekt på umiddelbar respons på vaksinen, generering av immunologisk minne eller humoral og celledmediert immunitet (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate data om bruk av takrolimus salve hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrasjon (se pkt. 5.3).

Den potensielle risiko for mennesker er ukjent.

Protopic salve skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Data fra mennesker viser at etter systemisk administrasjon, skilles takrolimus ut i brystmelken. Selv om kliniske data har vist at systemisk eksponering etter påføring av takrolimus salve er lav, anbefales ikke amming under behandling med Protopic salve.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Protopic salve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier opplevde ca. 50 % av pasientene en eller annen form for uønsket hudirritasjon på applikasjonsstedet. Brennende følelse og pruritus var svært vanlig. Disse var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og hadde en tendens til å gå over innen en uke etter påbegynt behandling. Erytem var en vanlig bivirkning i huden. Følelse av varme, smerte, parestesi og utslett på applikasjonsstedet har også vært hyppig observert. Alkoholintoleranse (flushing eller hudirritasjoner etter inntak av alkoholholdige drikker) var vanlig.

Pasientene kan få økt risiko for follikulitt, akne og herpesvirusinfeksjoner.

Bivirkninger med mistenkt sammenheng med behandlingen er listet nedenfor etter organsystem. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer		Lokal hudinfeksjon uavhengig av spesifikk etiologi, inkludert men ikke begrenset til: Eczema herpeticum, Follikulitt, Herpes simplex, Herpesvirusinfeksjon, Kaposi's varicelliform eruption*		Herpes øyeinfeksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Alkoholintoleranse (ansiktsrødme eller hudirritasjon etter inntak av alkoholholdig drikk)		
Nevrologiske sykdommer		Parestesier og dysestesier (hyperestesi, brennende følelse)		
Hud- og underhuds-sykdommer		Pruritus	Akne*	Rosacea* Lentigo*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brennende følelse på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet	Varme på applikasjonsstedet, erytem på applikasjonsstedet, smerte på applikasjonsstedet, irritasjon på applikasjonsstedet, parestesi på applikasjonsstedet, utslett på applikasjonsstedet		Ødem på applikasjonsstedet*
Undersøkelser				Økt medisinnivå* (se pkt. 4.4)

* Bivirkningen ble rapportert etter markedsføring.

Vedlikeholdsbehandling

I en studie med vedlikeholdsbehandling (behandling to ganger i uken) hos voksne og barn med moderat og alvorlig atopisk dermatitt, ble følgende bivirkninger sett oftere enn i kontrollgruppen: impetigo på applikasjonsstedet (7,7 % hos barn) og infeksjoner på applikasjonsstedet (6,4 % hos barn og 6,3 % hos voksne).

Pediatrisk populasjon

Hyppighet, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er tilsvarende det som er rapportert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering etter lokal administrasjon er ikke sannsynlig.

Dersom preparatet svelges kan igangsetting av generelle tiltak være hensiktsmessig. Dette kan omfatte overvåking av vitale funksjoner og observasjon av klinisk status. På grunn av egenskapene til salvens vehikkel anbefales ikke framkalling av brekninger og oppkast eller ventrikkeltømming/-skylning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot dermatitt, unntatt kortikosteroider, ATC-kode: D11AH01

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Virkningsmekanismen til takrolimus ved atopisk dermatitt er ikke fullstendig klarlagt. Selv om følgende er blitt observert, er den kliniske betydningen av disse observasjonene ved atopisk dermatitt ikke kjent.

Via binding til et spesifikt cytoplasmatisk immunofilin (FKBP12) inhiberer takrolimus kalsiumavhengige signaltransduksjonsveier i T-celler og hindrer dermed transkripsjon og syntese av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF- α and IFN- γ .

I *in vitro*-forsøk med Langerhans-celler isolert fra normal, human hud, reduserte takrolimus cellenes stimulatoriske effekt overfor T-celler. Takrolimus er også vist å hemme frigjøring av inflammatoriske mediatorer fra mastceller, basofile celler og eosinofile celler i huden.

Takrolimus salve hemmet inflammatoriske reaksjoner hos dyr i eksperimentelle og spontane dermatittmodeller som ligner human atopisk dermatitt. Takrolimus salve reduserte ikke hudtykkelsen eller forårsaket hudatrofi hos dyr.

Hos pasienter med atopisk dermatitt var bedring av hudlesjoner under behandling med takrolimus salve forbundet med redusert uttrykk av Fc-reseptorer på Langerhans-celler og en reduksjon av cellenes hyperstimulatoriske aktivitet overfor T-celler. Takrolimus salve påvirker ikke kollagensyntese hos menneske.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Protopic har vært vurdert hos mer enn 18 500 pasienter som har fått behandling med takrolimus salve i kliniske studier fase I-III. Data fra seks hovedstudier presenteres her.

I en seks måneders multisenter-, dobbelblindet, randomisert studie ble 0,1 % takrolimus salve administrert to ganger daglig til voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt og sammenlignet med et regime basert på et lokalt kortikosteroid (0,1 % hydrokortisonbutyrat på kropp og ekstremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikt og hals). Det primære endepunktet var responsraten etter 3 måneder, definert som andelen pasienter som viste minst 60 % forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til 3 måneder etter studiestart. Responsraten i gruppen som fikk 0,1 % takrolimus (71,6 %) var signifikant høyere enn i gruppen som fikk lokal kortikosteroidbasert behandling (50,8 %; $p < 0,001$; Tabell 1). Responsratene ved 6 måneder etter studiestart var lik resultatene ved 3 måneder.

Tabell 1: Effekt 3 måneder etter studiestart

	Regime med lokalt kortikosteroid§ (N=485)	Takrolimus 0,1 % (N=487)
Responsrate på ≥ 60 % forbedring i mEASI (primært endepunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	28,5 %	47,7 %

§ Regime med lokalt kortikosteroid = 0,1 % hydrokortisonbutyrat på kropp og ekstremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikt og hals

§§ høyere verdier = større forbedring

Hyppigheten av og egenskapene til de fleste bivirkningene var lik i de to behandlingsgruppene. Brennende følelse i huden, herpes simplex, alkoholintoleranse (flushing eller økt hudsensitivitet etter inntak av alkohol), kribling i huden, hyperestesi, akne og soppdermatitt forekom hyppigere i gruppen som fikk behandling med takrolimus. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den andre studien fikk barn i alderen 2 til 15 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt behandling med 0,03 % takrolimus salve, 0,1 % takrolimus salve eller 1 % hydrokortisonacetat salve to ganger daglig i tre uker. Det primære endepunktet var arealet under kurven (AUC) av mEASI, gitt som prosentandelen av gjennomsnittet for behandlingsperioden i forhold til baseline. Resultatene i denne multisenter-, dobbeltblindede, randomiserte studien viste at takrolimus salve 0,03 % og 0,1 % har signifikant større effekt ($p < 0,001$ for begge) enn 1 % hydrokortisonacetat salve (Tabell 2).

Tabell 2: Effekt 3 uker etter studiestart

	Hydrokortison- acetat 1 % (N=185)	Takrolimus 0,03 % (N=189)	Takrolimus 0,1 % (N=186)
Median mEASI som prosentandel av gjennomsnittet av AUC i forhold til baseline (primært endepunkt)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ lavere verdier = større forbedring

Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk behandling med takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Forekomsten av pruritus gikk ned over tid i takrolimusgruppene, men ikke i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

Hensikten med den tredje multisenter-, dobbeltblindede, randomiserte studien var å vurdere effekten og sikkerheten av 0,03 % takrolimus salve applisert én eller to ganger daglig og sammenligne med administrering av 1 % hydrocortisonacetat salve to ganger daglig til barn med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Behandlingsvarigheten var opptil tre uker.

Tabell 3: Effekt 3 uker etter studiestart

	Hydrokortison- acetat 1 % To ganger daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % Én gang daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % To ganger daglig (N=210)
--	---	--	--

Median mEASI prosentvis nedgang (primært endepunkt)§	47,2%	70,0 %	78,7 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ høyere verdier = større forbedring

Det primære endepunktet var definert som prosentvis nedgang i mEASI fra starten til slutten av behandlingen. En statistisk signifikant større forbedring ble vist etter behandling med 0,03 % takrolimus salve én eller to ganger daglig sammenlignet med behandling med hydrokortisonacetat salve to ganger daglig ($p < 0,001$ for begge). Behandling med 0,03 % takrolimus salve to ganger daglig var mer effektiv enn administrering én gang daglig (Tabell 3). Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den fjerde studien fikk ca. 800 pasienter (i alderen ≥ 2 år) intermitterende eller kontinuerlig behandling med 0,1 % takrolimus salve i en åpen langtidssikkerhetsstudie i opptil fire år. 300 pasienter fikk behandling i minst tre år, og 79 pasienter fikk behandling i minst 42 måneder. Basert på endringene fra baseline i EASI-score og arealet av kroppsoverflaten som var berørt, viste pasientene, uavhengig av alder, en forbedring i atopisk dermatitt ved alle tidspunkter. I tillegg var det ingen tegn til redusert effekt så lenge studien varte. For alle pasientene, uavhengig av alder, syntes den totale insidensen av bivirkninger å gå ned i løpet av studien. De tre vanligste bivirkningene som ble rapportert var influensalignende symptomer (forkjølelse, influensa, øvre luftveisinfeksjon etc.), pruritus og brennende følelse i huden. Ingen bivirkninger som ikke tidligere har vært rapportert ved kortvarig bruk og/eller i tidligere studier ble observert i denne langtidsstudien.

Effekt og sikkerhet for takrolimus salve ved vedlikeholdsbehandling av mild til alvorlig atopisk dermatitt ble vurdert hos 524 pasienter i to kliniske fase III-, multisenterstudier med lignende design, én hos voksne pasienter (≥ 16 år) og én hos barn (2-15 år). I begge studiene gikk pasientene med aktiv sykdom inn i en åpen periode der affiserte lesjoner ble behandlet med takrolimus salve to ganger daglig, inntil bedring hadde nådd et forhåndsdefinert mål ("Investigator's Global Assessment" (IGA) ≤ 2 , dvs. leget, nesten leget eller mild sykdomsgrad), i løpet av maksimalt 6 uker. Deretter gikk pasientene over i en dobbeltblind sykdomskontrollperiode i inntil 12 måneder. Pasientene ble randomisert til enten takrolimus salve (0,1 % til voksne, 0,03 % til barn) eller vehikkel, én gang daglig to ganger i uken, mandager og torsdager. Dersom det oppsto en forverring av sykdommen ble pasientene behandlet åpent med takrolimus salve to ganger daglig i maksimalt 6 uker inntil IGA gikk tilbake til ≤ 2 .

Det primære endepunktet i begge studiene var antall forverringer av sykdommen som krevde en betydelig terapeutisk intervensjon i den dobbeltblinde perioden, definert som en forverring med IGA på 3-5 (dvs. moderat, alvorlig og svært alvorlig sykdom) på den første dagen av oppblussingen, og som krevde behandling i mer enn 7 dager. I en samlet pasientpopulasjon med mild til alvorlig atopisk dermatitt, viste begge studiene en signifikant fordel ved behandling med takrolimus salve to ganger i uken med hensyn til det primære og viktigste sekundære endepunktet i løpet av en periode på 12 måneder. I en subgruppeanalyse av samlet pasientpopulasjon med moderat til alvorlig atopisk dermatitt var disse forskjellene fortsatt statistisk signifikante (Tabell 4). I disse studiene ble det ikke sett bivirkninger som ikke var rapportert tidligere.

Tabell 4: Effekt (undergruppe med moderat til alvorlig sykdom)

	Voksne ≥ 16 år		Barn 2-15 år	
	Takrolimus 0,1 %	Vehikkel	Takrolimus 0,03 %	Vehikkel

	To ganger i uken (N=80)	To ganger i uken (N=73)	To ganger i uken (N=78)	To ganger i uken (N=75)
Median antall sykdomsforverringar som krevde betydelig intervensjon justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten sykdomsforverringar som krevde betydelig intervensjon)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Median tid til første sykdomsforverring som krevde betydelig intervensjon	142 dager	15 dager	217 dager	36 dager
Median antall sykdomsforverringar justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten perioder med sykdomsforverringar)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Median tid til første sykdomsforverring	123 dager	14 dager	146 dager	17 dager
Gjennomsnittlig (SD) prosentandel av dager med behandling av sykdomsforverringar	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

P<0,001 i favør av takrolimus salve 0,1 % (voksne) og 0,03 % (barn) for det primære og viktigste sekundære endepunktet

En syv måneders, dobbelt blind, randomisert parallellgruppestudie av pediatriske pasienter (2-11 år) med moderat til alvorlig atopisk eksem ble utført. I en gren fikk pasientene Protopic 0,03 % salve (n=121) to ganger daglig i 3 uker, og deretter en gang daglig til symptomfrihet. I den sammenlignende grenen fikk pasientene 1 % hydrokortisonacetatsalve (HA) for hode og hals og 0,1 % hydrokortisonbutyratsalve for overkropp og ekstremiteter. (n=111) to ganger daglig i 2 uker og deretter HA to ganger daglig på alle affiserte områder. I løpet av denne perioden fikk alle pasienter og kontrollgruppen (n=44) primær immunisering og revaksinerings med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serotype C.

Det primære endepunktet for denne studien var responsraten til vaksinen, definert som prosentandelen pasienter med serum baktericid antistofftiter (SBA) ≥ 8 ved uke 5. Analyse av responsraten ved uke 5 viste ekvivalens mellom behandlingsgruppene (hydrokortison 98,3 %, takrolimussalve 95,4 %, 7-11 år, 100 % i begge grener) Resultatene i kontrollgruppen var tilsvarende.

Den primære responsen på vaksinen ble ikke påvirket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kliniske data har vist at takrolimuskonsentrasjoner i den systemiske sirkulasjonen er lav etter lokal administrasjon, og målbare konsentrasjoner var forbigående.

Absorpsjon

Data fra friske forsøkspersoner indikerer at det er liten eller ingen systemisk eksponering av takrolimus etter enkel eller gjentatt lokal applikasjon av takrolimus salve.

Målbunnkonsentrasjon for systemisk immunsuppresjon ved oral takrolimus er 5–20 ng/ml hos transplantasjonspasienter. De fleste pasienter med atopisk dermatitt (voksne og barn) som ble behandlet med enkel eller gjentatt applikasjon av takrolimus salve (0,03–0,1 %), og spedbarn fra 5 måneder behandlet med takrolimus salve (0,03 %) hadde blodkonsentrasjoner på < 1,0 ng/ml. Observerte blodkonsentrasjoner over 1,0 ng/ml var forbigående. Systemisk eksponering øker med økende behandlingsareal. Både omfanget og hastigheten av lokal absorpsjon av takrolimus reduseres når huden heles. Hos både voksne og barn med et gjennomsnittlig behandlingsområde på 50 % av hudoverflaten, er systemisk eksponering (dvs. AUC) av takrolimus fra Protopic salve 30 ganger lavere enn det som er observert ved orale immunsuppressive doser hos nyre- og levertransplanterte pasienter. Den laveste blodkonsentrasjonen av takrolimus der systemisk effekt kan observeres er ikke kjent. Det var ingen tegn på systemisk akkumulering av takrolimus i pasienter (voksne og barn) som ble behandlet med takrolimus salve i lengre perioder (opptil ett år).

Distribusjon

Ettersom den systemiske eksponeringen av takrolimus salve er lav, blir den høye bindingen av takrolimus (> 98,8 %) til plasmaproteiner ikke vurdert til å være klinisk relevant. Etter påføring av takrolimus salve lokalt, blir takrolimus selektivt tatt opp i huden med minimal diffusjon til systemisk sirkulasjon.

Biotransformasjon

Metabolisering av takrolimus i human hud var ikke detekterbar. Systemisk tilgjengelig takrolimus blir i stor grad metabolisert via CYP3A4 i leveren.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon er det vist at takrolimus har lav clearance. Gjennomsnittlig total clearance er ca. 2,25 l/t. Lever-clearance av systemisk tilgjengelig takrolimus kan være redusert hos personer med alvorlig leversvikt eller hos personer som får samtidig behandling med legemidler som er potente hemmere av CYP3A4.

Etter gjentatt topisk applikasjon av salven ble den gjennomsnittlige halveringstiden for takrolimus estimert til 75 timer for voksne og 65 timer for barn.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for takrolimus etter påføring på hud er tilsvarende det som er rapportert hos voksne, med minimal systemisk eksponering og ingen evidens for akkumulering (se over).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter gjentatt dosering og lokal toleranse

Gjentatt lokal administrasjon av takrolimus salve eller salvens vehikkel til rotter, kaniner og minigris var forbundet med lette hudforandringer som erytem, ødem og papler.

Langvarig lokal behandling med takrolimus hos rotter førte til systemisk toksisitet som inkluderte forandringer i nyrer, pankreas, øyne og nervesystem. Forandringene skyldtes høy systemisk

eksponering på grunn av høy transdermal absorpsjon av takrolimus hos gnagere. En svakt redusert økning i kroppsvekt hos hunndyrene var den eneste systemiske forandringen som ble observert hos minigris ved høye salvekonsentrasjoner (3 %).

Det er vist at kaniner er spesielt sensitive for intravenøs administrasjon av takrolimus, og reversible kardiotoksiske effekter er observert.

Mutagenisitet

In vitro- og *in vivo*-tester indikerer at takrolimus ikke har gentoksisk potensiale.

Karsinogenisitet

Systemiske karsinogenisitetsstudier hos mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste at takrolimus ikke har karsinogent potensiale.

I en 24-måneders dermal karsinogenisitetsstudie som ble gjennomført med 0,1 % salve i mus, ble det ikke observert tumorer i huden. I samme studie ble forhøyet insidens av lymfom detektert i forbindelse med høy systemisk eksponering.

Hårløse albinomus ble kronisk behandlet med takrolimus salve og UV-stråling i en fotokarsinogenisitetsstudie. Hos dyr som ble behandlet med takrolimussalve ble det vist en statistisk signifikant reduksjon i tid til utvikling av hudtumorer (squamous cell carcinoma) og en økning i antall tumorer. Denne effekten oppstod ved de høyere konsentrasjonene på 0,3 % og 1 %. Relevansen til mennesker er for tiden ikke kjent. Det er uklart om effekten av takrolimus skyldes systemisk immunsuppresjon eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke utelukkes fullstendig fordi potensialet for lokal immunsuppresjon ved langvarig bruk av takrolimus salve er ukjent.

Reproduksjonstoksisitet

Embryo-/fötotoksiske effekter ble observert i rotter og kaniner, men bare ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos morydyrene. Redusert spermiefunksjon ble observert hos hannrotter ved høye subkutane doser av takrolimus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hvit vaselin

Parafin, flytende

Propylenkarbonat

Hvit voks

Parafin, fast

Butylhydroksytoluen (E 321)

Helracemisk α - tokoferol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminert tube med et indre lag av lavtetthetspolyetylen med et hvitt polypropylen skrulokk.

Pakningsstørrelser: 10 g, 30 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 februar 2002

Dato for siste fornyelse: 20 november 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1 % salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g Protopic 0,1 % salve inneholder 1,0 mg takrolimus som takrolimusmonohydrat (0,1 %).

Hjelpestoff med kjent effekt

Butylhydroksytoluen (E 321) 15 mikrogram/g salve.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve

En hvit til svakt gulaktig salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Protopic 0,1 % salve er indisert til voksne og ungdom (16 år og eldre).

Behandling av oppblussing

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som ikke responderer tilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell terapi som f.eks. kortikosteroider til lokal bruk.

Vedlikeholdsbehandling

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt for å forebygge oppblussing og forlenge intervallene uten oppblussing hos pasienter med hyppige forverringer av sykdommen (dvs. fire ganger eller mer per år) og som har hatt en initiell respons på maksimalt seks ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Protopic bør initieres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt.

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

Dosering

Behandling av oppblussing

Protopic kan brukes som korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig over en lengre periode.

Behandling med Protopic bør startes ved første tegn til symptomer. Alle affiserte områder av huden bør behandles med Protopic til lesjonene er leget, nesten leget eller bare lett affisert. Deretter anses pasientene egnet for vedlikeholdsbehandling (se under). Ved første tegn på tilbakefall (oppblussing) av symptomene, bør behandling startes på nytt.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling bør startes med Protopic 0,1 % to ganger daglig og behandlingen bør fortsette inntil lesjonen er leget. Dersom symptomene kommer tilbake bør behandling med Protopic 0,1 % to ganger daglig startes på nytt. Det bør gjøres et forsøk på å redusere applikasjonshyppigheten eller på å bruke den svakere Protopic 0,03 % salven dersom den kliniske tilstanden tillater dette.

Generelt sees bedring innen en uke etter behandlingsstart. Dersom det ikke sees tegn til bedring etter to ukers behandling bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Eldre

Det er ikke utført spesifikke studier på eldre mennesker. Imidlertid tilsier klinisk erfaring med denne pasientgruppen at dosejustering ikke er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Barn (2 til 16 år) bør bare bruke den lavere styrken av Protopic, 0,03 % salve. Protopic salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Vedlikeholdsbehandling

Pasienter som responderer på inntil 6 ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert) kan gå over til vedlikeholdsbehandling.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Voksne pasienter bør bruke Protopic 0,1 % salve. Protopic salve bør påføres en gang daglig to ganger i uken (f. eks mandag og torsdag) på områder som vanligvis affiseres av atopisk eksem for å forhindre forverring og oppblussing. Mellom påføringene bør det være 2-3 dager uten behandling med Protopic.

Etter 12 måneders behandling bør legen vurdere pasientens tilstand og avgjøre om fortsatt vedlikeholdsbehandling er indisert, da det ikke finnes sikkerhetsdata for behandling utover 12 måneder.

Ved tegn til ny oppblussing, bør det startes behandling to ganger daglig (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Eldre

Det er ikke gjort spesifikke studier av eldre mennesker (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Pediatrisk populasjon

Det bør kun brukes Protopic 0,03 % salve til barn i alderen 2 til 16 år. Protopic salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Protopic salve bør påføres som et tynt lag på de affiserte eller vanligvis affiserte hudområder. Protopic salve kan brukes på alle deler av kroppen, inkludert ansikt, hals og bøyefurer, men ikke på slimhinner. Protopic salve skal ikke brukes under okklusjon, fordi denne administrasjonsmåten ikke er studert hos pasienter (se avsnitt 4.4)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, makrolider generelt, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksposering av huden for sollys bør begrenses, og bruk av ultrafiolett (UV) lys fra solarium, behandling med UVB eller UVA i kombinasjon med psoralener (PUVA) bør unngås ved bruk av Protopic salve (se pkt. 5.3). Legene bør gi pasientene råd angående egnede beskyttelsesmetoder mot sol, slik som begrensnings av oppholdstid i sola, bruk av et solbeskyttende middel og tildekking av huden med egnede plagg. Protopic salve bør ikke påføres lesjoner som anses som potensielt maligne eller premaligne.

Utvikling av alle nye endringer på et behandlet område, og som er forskjellig fra tidligere eksem, bør vurderes av legen.

Bruk av takrolimussalve anbefales ikke for pasienter med en hudbarrieredefekt slik som Nethertons syndrom, lamellær iktyose, generell erythrodermi, pyoderma gangrenosum eller kutan graft versus host reaksjon. Disse hudtilstandene kan øke systemisk absorpsjon av takrolimus. Tilfeller av økte blodnivåer av takrolimus har blitt rapportert etter markedsføring for disse tilstandene. Protopic bør ikke brukes hos pasienter med medfødt eller ervervet immunsvikt eller hos pasienter som får behandling som forårsaker immunsuppresjon.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Protopic over lengre tid hos pasienter der store hudområder er berørt, spesielt hos barn (se pkt. 4.2). Pasienter, særlig barn må evalueres fortløpende ved behandling med Protopic med tanke på behandlingsrespons og for å avgjøre behovet for fortsatt behandling. Etter 12 måneders behandling bør denne vurderingen inkludere seponering av Protopicbehandlingen hos barn (se pkt. 4.2).

Protopic inneholder virkestoffet takrolimus, som er en kalsineurininhibitor. Hos transplantasjonspasienter er langvarig systemisk eksponering for kraftig immunsuppresjon etter systemisk administrering av kalsineurininhibitorer forbundet med økt risiko for å utvikle lymfomer og hudmaligniteter. Det er ikke funnet betydelige systemiske takrolimusnivåer hos pasienter med atopisk dermatitt som har fått behandling med Protopic, og rollen til lokal immunsuppresjon er ukjent. Basert på resultatene fra langtidsstudier og erfaring, er en sammenheng mellom behandling med Protopic salve og utvikling av maligniteter ikke blitt bekreftet, men det kan ikke trekkes sikre konklusjoner. Det anbefales å bruke takrolimus salve av laveste styrke med laveste frekvens og korteste nødvendige varighet som avgjort ved legens evaluering av den kliniske tilstanden (se pkt. 4.2).

Lymfadenopati var mindre hyppig (0,8 %) rapportert i kliniske utprøvinger. De fleste av disse tilfellene hadde sammenheng med infeksjoner (hud, luftveier, tenner) og ble behandlet med egnede antibiotika. Lymfadenopati som er til stede ved starten av behandlingen bør utredes og holdes under oppsikt. Ved vedvarende lymfadenopati bør etiologien undersøkes. I fravær av en klar etiologi for lymfadenopati eller ved akutt infeksøs mononukleose, bør seponering av Protopic vurderes. Pasienter som utvikler lymfadenopati under behandling, bør overvåkes for å sikre at lymfadenopati går over.

Pasienter med atopisk dermatitt er predisponerte for overfladiske hudinfeksjoner. Protopic salve har ikke vært vurdert med hensyn på sikkerhet og effekt i behandling av klinisk infisert atopisk dermatitt.

Før start av behandling med Protopic salve bør kliniske infeksjoner på behandlingsstedet være leget. Behandling med Protopic er forbundet med økt risiko for follikulitt og infeksjoner med herpesvirus (herpes simplex-dermatitt (herpetisk eksem), herpes simplex (forkjølelsessår), Kaposi varicelliform eruption) (se pkt. 4.8). Dersom noen av disse infeksjonene er tilstede, bør risikoen forbundet med bruk av Protopic vurderes opp mot fordelene.

Mykgjørende kremer bør ikke påføres på samme område innen 2 timer før og 2 timer etter påføring av Protopic salve. Samtidig bruk av andre preparater til lokal bruk har ikke vært vurdert. Det er ingen erfaring med samtidig bruk av systemiske steroider eller immunsupprimerende midler.

Forsiktighet bør utvises for å unngå kontakt med øyne og slimhinner. Dersom salven ved et uhell påføres disse stedene, bør den tørkes nøye av og/eller skylles av med vann.

Bruk av Protopic salve ved okklusjonsbehandling har ikke vært undersøkt hos pasienter. Bruk av dekkbandasje anbefales ikke.

Som for andre legemidler til lokal bruk bør pasientene vaske hendene etter påføring, dersom ikke hendene skal behandles.

Takrolimus metaboliseres i utstrakt grad i leveren, og selv om blodkonsentrasjonene er lave etter topisk behandling bør salven brukes med forsiktighet hos pasienter med leversvikt (se pkt. 5.2).

Advarsler om hjelpestoffer

Protopic salve inneholder butylhydroksytoluen (E 321) som hjelpestoff, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier med legemidler til lokal bruk og takrolimus salve har ikke vært utført.

Takrolimus metaboliseres ikke i human hud, noe som indikerer at det ikke er noe potensiale for perkutane interaksjoner som kan påvirke metabolismen av takrolimus.

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via hepatisk cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Systemisk eksponering etter lokal påføring av takrolimus salve er lav ($<1,0$ ng/ml) og påvirkes sannsynligvis ikke av samtidig bruk av andre substanser som er kjente hemmere av CYP3A4. Muligheten for interaksjoner kan imidlertid ikke utelukkes, og samtidig systemisk bruk av kjente CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, itakonazol, ketokonazol og diltiazem) hos pasienter med utbredt og/eller erythroderm sykdom bør gjøres med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

En interaksjonsstudie med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serotype C er studert hos barn i alderen 2-11 år. Det ble ikke sett noen effekt på umiddelbar respons på vaksinen, generering av immunologisk minne eller humoral og cellediært immunitet (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen adekvate data om bruk av takrolimus salve hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrasjon (se pkt. 5.3).

Den potensielle risiko for mennesker er ukjent.

Protopic salve skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Data fra mennesker viser at etter systemisk administrasjon, skilles takrolimus ut i brystmelken. Selv om kliniske data har vist at systemisk eksponering etter påføring av takrolimus salve er lav, anbefales ikke amming under behandling med Protopic salve.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige fertilitetsdata

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Protopic salve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier opplevde ca. 50 % av pasientene en eller annen form for uønsket hudirritasjon på applikasjonsstedet. Brennende følelse og pruritus var svært vanlig. Disse var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og hadde en tendens til å gå over innen en uke etter påbegynt behandling. Erytem var en vanlig bivirkning i huden. Følelse av varme, smerte, parestesi og utslett på applikasjonsstedet har også vært hyppig observert. Alkoholintoleranse (flushing eller hudirritasjoner etter inntak av alkoholholdige drikker) var vanlig.

Pasientene kan få økt risiko for follikulitt, akne og herpesvirusinfeksjoner.

Bivirkninger med mistenkt sammenheng med behandlingen er listet nedenfor etter organsystem.

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Lokal hudinfeksjon uavhengig av spesifikk etiologi, inkludert men ikke begrenset til: Eczema herpeticum, Follikulitt, Herpes simplex, Herpesvirusinfeksjon, Kaposi's varicelliform eruption*		Herpes øyeinfeksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Alkoholintoleranse (ansiktsrødme eller hudirritasjon etter inntak av alkoholholdig drikk)		

Nevrologiske sykdommer		Parestesier og dysestesier (hyperestesi, brennende følelse)		
Hud- og underhuds-sykdommer		Pruritus	Akne*	Rosacea* Lentigo*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brennende følelse på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet	Varme på applikasjonsstedet, erytem på applikasjonsstedet, smerte på applikasjonsstedet, irritasjon på applikasjonsstedet, parestesi på applikasjonsstedet, utslett på applikasjonsstedet		Ødem på applikasjonsstedet*
Undersøkelser				Økt medisinnivå* (se pkt. 4.4)

* Bivirkningen ble rapportert etter markedsføring.

Vedlikeholdsbehandling

I en studie med vedlikeholdsbehandling (behandling to ganger i uken) hos voksne og barn med moderat og alvorlig atopisk dermatitt, ble følgende bivirkninger sett oftere enn i kontrollgruppen: impetigo på applikasjonsstedet (7,7 % hos barn) og infeksjoner på applikasjonsstedet (6,4 % hos barn og 6,3 % hos voksne).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering etter lokal administrasjon er ikke sannsynlig.

Dersom preparatet svelges kan igangsetting av generelle tiltak være hensiktsmessig. Dette kan omfatte overvåking av vitale funksjoner og observasjon av klinisk status. På grunn av egenskapene til salvens vehikkel anbefales ikke framkalling av brekninger og oppkast eller ventrikkeltømming/-skylling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot dermatitt, unntatt kortikosteroider, ATC-kode: D11AH01

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Virkningsmekanismen til takrolimus ved atopisk dermatitt er ikke fullstendig klarlagt. Selv om følgende er blitt observert, er den kliniske betydningen av disse observasjonene ved atopisk dermatitt ikke kjent.

Via binding til et spesifikt cytoplasmatisk immunofilin (FKBP12) inhiberer takrolimus kalsiumavhengige signaltransduksjonsveier i T-celler og hindrer dermed transkripsjon og syntese av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF- α and IFN- γ .

I *in vitro*-forsøk med Langerhans-celler isolert fra normal, human hud, reduserte takrolimus cellenes stimulatoriske effekt overfor T-celler. Takrolimus er også vist å hemme frigjøring av inflammatoriske mediatorer fra mastceller, basofile celler og eosinofile celler i huden.

Takrolimus salve hemmet inflammatoriske reaksjoner hos dyr i eksperimentelle og spontane dermatittmodeller som ligner human atopisk dermatitt. Takrolimus salve reduserte ikke hudtykkelsen eller forårsaket hudatrofi hos dyr.

Hos pasienter med atopisk dermatitt var bedring av hudlesjoner under behandling med takrolimus salve forbundet med redusert uttrykk av Fc-reseptorer på Langerhans-celler og en reduksjon av cellenes hyperstimulatoriske aktivitet overfor T-celler. Takrolimus salve påvirker ikke kollagensyntese hos menneske.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av Protopic har vært vurdert hos mer enn 18 500 pasienter som har fått behandling med takrolimus salve i kliniske studier fase I-III. Data fra seks hovedstudier presenteres her.

I en seks måneders multisenter-, dobbelblindet, randomisert studie ble 0,1 % takrolimus salve administrert to ganger daglig til voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt og sammenlignet med et regime basert på et lokalt kortikosteroid (0,1 % hydrokortisonbutyrat på kropp og ekstremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikt og hals). Det primære endepunktet var responsraten etter 3 måneder, definert som andelen pasienter som viste minst 60 % forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til 3 måneder etter studiestart. Responsraten i gruppen som fikk 0,1 % takrolimus (71,6 %) var signifikant høyere enn i gruppen som fikk lokal kortikosteroidbasert behandling (50,8 %; $p < 0,001$; Tabell 1). Responsratene ved 6 måneder etter studiestart var lik resultatene ved 3 måneder.

Tabell 1: Effekt 3 måneder etter studiestart

	Regime med lokalt kortikosteroid§ (N=485)	Takrolimus 0,1 % (N=487)
Responsrate på ≥ 60 % forbedring i mEASI (primært endepunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	28,5 %	47,7 %

§ Regime med lokalt kortikosteroid = 0,1 % hydrokortisonbutyrat på kropp og ekstremiteter, 1 % hydrokortisonacetat på ansikt og hals

§§ høyere verdier = større forbedring

Hyppigheten av og egenskapene til de fleste bivirkningene var lik i de to behandlingsgruppene. Brennende følelse i huden, herpes simplex, alkoholintoleranse (flushing eller økt hudsensitivitet etter inntak av alkohol), kribling i huden, hyperestesi, akne og soppdermatitt forekom hyppigere i gruppen som fikk behandling med takrolimus. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den andre studien fikk barn i alderen 2 til 15 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt behandling med 0,03 % takrolimus salve, 0,1 % takrolimus salve eller 1 % hydrokortisonacetat salve to ganger daglig i tre uker. Det primære endepunktet var arealet under kurven (AUC) av mEASI, gitt som prosentandelen av gjennomsnittet for behandlingsperioden i forhold til baseline. Resultatene i denne multisenter-, dobbeltblindede, randomiserte studien viste at takrolimus salve 0,03 % og 0,1 % har signifikant større effekt ($p < 0,001$ for begge) enn 1 % hydrokortisonacetat salve (Tabell 2).

Tabell 2: Effekt 3 uker etter studiestart

	Hydrokortison- acetat 1 % (N=185)	Takrolimus 0,03 % (N=189)	Takrolimus 0,1 % (N=186)
Median mEASI som prosentandel av gjennomsnittet av AUC i forhold til baseline (primært endepunkt)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ lavere verdier = større forbedring

Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk behandling med takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Forekomsten av pruritus gikk ned over tid i takrolimusgruppene, men ikke i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

Hensikten med den tredje multisenter-, dobbeltblindede, randomiserte studien var å vurdere effekten og sikkerheten av 0,03 % takrolimus salve applisert én eller to ganger daglig og sammenligne med administrering av 1 % hydrokortisonacetat salve to ganger daglig til barn med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Behandlingsvarigheten var opptil tre uker.

Tabell 3: Effekt 3 uker etter studiestart

	Hydrokortison- acetat 1 % To ganger daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % Én gang daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % To ganger daglig (N=210)
Median mEASI prosentvis nedgang (primært endepunkt)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ høyere verdier = større forbedring

Det primære endepunktet var definert som prosentvis nedgang i mEASI fra starten til slutten av behandlingen. En statistisk signifikant større forbedring ble vist etter behandling med 0,03 % takrolimus salve én eller to ganger daglig sammenlignet med behandling med hydrokortisonacetat salve to ganger daglig ($p < 0,001$ for begge). Behandling med 0,03 % takrolimus salve to ganger daglig var mer effektiv enn administrering én gang daglig (Tabell 3). Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den fjerde studien fikk ca. 800 pasienter (i alderen ≥ 2 år) intermitterende eller kontinuerlig behandling med 0,1 % takrolimus salve i en åpen langtidssikkerhetsstudie i opptil fire år. 300 pasienter

fikk behandling i minst tre år, og 79 pasienter fikk behandling i minst 42 måneder. Basert på endringene fra baseline i EASI-score og arealet av kroppsoverflaten som var berørt, viste pasientene, uavhengig av alder, en forbedring i atopisk dermatitt ved alle tidspunkter. I tillegg var det ingen tegn til redusert effekt så lenge studien varte. For alle pasientene, uavhengig av alder, syntes den totale insidensen av bivirkninger å gå ned i løpet av studien. De tre vanligste bivirkningene som ble rapportert var influensalignende symptomer (forkjølelse, influensa, øvre luftveisinfeksjon etc.), pruritus og brennende følelse i huden. Ingen bivirkninger som ikke tidligere har vært rapportert ved kortvarig bruk og/eller i tidligere studier ble observert i denne langtidsstudien.

Effekt og sikkerhet for takrolimus salve ved vedlikeholdsbehandling av mild til alvorlig atopisk dermatitt ble vurdert hos 524 pasienter i to kliniske fase III-, multisenterstudier med lignende design, én hos voksne pasienter (≥ 16 år) og én hos barn (2-15 år). I begge studiene gikk pasientene med aktiv sykdom inn i en åpen periode der affiserte lesjoner ble behandlet med takrolimus salve to ganger daglig, inntil bedring hadde nådd et forhåndsdefinert mål ("Investigator's Global Assessment" (IGA) ≤ 2 , dvs. leget, nesten leget eller mild sykdomsgrad), i løpet av maksimalt 6 uker. Deretter gikk pasientene over i en dobbeltblind sykdomskontrollperiode i inntil 12 måneder. Pasientene ble randomisert til enten takrolimus salve (0,1 % til voksne, 0,03 % til barn) eller vehikkel, én gang daglig to ganger i uken, mandager og torsdager. Dersom det oppsto en forverring av sykdommen ble pasientene behandlet åpent med takrolimus salve to ganger daglig i maksimalt 6 uker inntil IGA gikk tilbake til ≤ 2 .

Det primære endepunktet i begge studiene var antall forverringer av sykdommen som krevde en betydelig terapeutisk intervensjon i den dobbeltblinde perioden, definert som en forverring med IGA på 3-5 (dvs. moderat, alvorlig og svært alvorlig sykdom) på den første dagen av oppblussingen, og som krevde behandling i mer enn 7 dager. I en samlet pasientpopulasjon med mild til alvorlig atopisk dermatitt, viste begge studiene en signifikant fordel ved behandling med takrolimus salve to ganger i uken med hensyn til det primære og viktigste sekundære endepunktet i løpet av en periode på 12 måneder. I en subgruppeanalyse av samlet pasientpopulasjon med moderat til alvorlig atopisk dermatitt var disse forskjellene fortsatt statistisk signifikante (Tabell 4). I disse studiene ble det ikke sett bivirkninger som ikke var rapportert tidligere.

Tabell 4: Effekt (undergruppe med moderat til alvorlig sykdom)

	Voksne ≥ 16 år		Barn 2-15 år	
	Takrolimus 0,1 % To ganger i uken (N=80)	Vehikkel To ganger i uken (N=73)	Takrolimus 0,03 % To ganger i uken (N=78)	Vehikkel To ganger i uken (N=75)
Median antall sykdomsforverringer som krevde betydelig intervensjon justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten sykdomsforverringer som krevde betydelig intervensjon)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Median tid til første sykdomsforverring som krevde betydelig intervensjon	142 dager	15 dager	217 dager	36 dager

Median antall sykdomsforverring justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten perioder med sykdomsforverring)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Median tid til første sykdomsforverring	123 dager	14 dager	146 dager	17 dager
Gjennomsnittlig (SD) prosentandel av dager med behandling av sykdomsforverring	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

P<0,001 i favør av takrolimus salve 0,1 % (voksne) og 0,03 % (barn) for det primære og viktigste sekundære endepunktet

En syv måneders, dobbelt blind, randomisert parallellgruppestudie av pediatriske pasienter (2-11 år) med moderat til alvorlig atopisk eksem ble utført. I en gren fikk pasientene Protopic 0,03 % salve (n=121) to ganger daglig i 3 uker, og deretter en gang daglig til symptomfrihet. I den sammenlignende grenen fikk pasientene 1 % hydrokortisonacetatsalve (HA) for hode og hals og 0,1 % hydrokortisonbutyratsalve for overkropp og ekstremiteter. (n=111) to ganger daglig i 2 uker og deretter HA to ganger daglig på alle affiserte områder. I løpet av denne perioden fikk alle pasienter og kontrollgruppen (n=44) primær immunisering og revaksinerings med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serotype C.

Det primære endepunktet for denne studien var responsraten til vaksinen, definert som prosentandelen pasienter med serum baktericid antistofftiter (SBA) ≥ 8 ved uke 5. Analyse av responsraten ved uke 5 viste ekvivalens mellom behandlingsgruppene (hydrokortison 98,3 %, takrolimussalve 95,4 %, 7-11 år, 100 % i begge grener) Resultatene i kontrollgruppen var tilsvarende.

Den primære responsen på vaksinen ble ikke påvirket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kliniske data har vist at takrolimuskonsentrasjoner i den systemiske sirkulasjonen er lav etter lokal administrasjon, og målbare konsentrasjoner var forbigående.

Absorpsjon

Data fra friske forsøkspersoner indikerer at det er liten eller ingen systemisk eksponering av takrolimus etter enkel eller gjentatt lokal applikasjon av takrolimus salve.

Målbunnkonsentrasjon for systemisk immunsuppresjon ved oral takrolimus er 5–20 ng/ml hos transplantasjonspasienter. De fleste pasienter med atopisk dermatitt (voksne og barn) som ble behandlet med enkel eller gjentatt applikasjon av takrolimus salve (0,03–0,1 %), og spedbarn fra 5 måneder behandlet med takrolimus salve (0,03 %) hadde blodkonsentrasjoner på < 1,0 ng/ml. Observerte blodkonsentrasjoner over 1,0 ng/ml var forbigående. Systemisk eksponering øker med økende behandlingsareal. Både omfanget og hastigheten av lokal absorpsjon av takrolimus reduseres når huden heles. Hos både voksne og barn med et gjennomsnittlig behandlingsområde på 50 % av

hudoverflaten, er systemisk eksponering (dvs. AUC) av takrolimus fra Protopic salve 30 ganger lavere enn det som er observert ved orale immunsuppressive doser hos nyre- og levertransplanterte pasienter. Den laveste blodkonsentrasjonen av takrolimus der systemisk effekt kan observeres er ikke kjent. Det var ingen tegn på systemisk akkumulering av takrolimus i pasienter (voksne og barn) som ble behandlet med takrolimus salve i lengre perioder (opptil ett år).

Distribusjon

Ettersom den systemiske eksponeringen av takrolimus salve er lav, blir den høye bindingen av takrolimus (> 98,8 %) til plasmaproteiner ikke vurdert til å være klinisk relevant. Etter påføring av takrolimus salve lokalt, blir takrolimus selektivt tatt opp i huden med minimal diffusjon til systemisk sirkulasjon.

Biotransformasjon

Metabolisering av takrolimus i human hud var ikke detekterbar. Systemisk tilgjengelig takrolimus blir i stor grad metabolisert via CYP3A4 i leveren.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon er det vist at takrolimus har lav clearance. Gjennomsnittlig total clearance er ca. 2,25 l/t. Lever-clearance av systemisk tilgjengelig takrolimus kan være redusert hos personer med alvorlig leversvikt eller hos personer som får samtidig behandling med legemidler som er potente hemmere av CYP3A4.

Etter gjentatt topisk applikasjon av salven ble den gjennomsnittlige halveringstiden for takrolimus estimert til 75 timer for voksne og 65 timer for barn.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken for takrolimus etter påføring på hud er tilsvarende det som er rapportert hos voksne, med minimal systemisk eksponering og ingen evidens for akkumulering (se over).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter gjentatt dosering og lokal toleranse

Gjentatt lokal administrasjon av takrolimus salve eller salvens vehikkel til rotter, kaniner og minigris var forbundet med lette hudforandringer som erytem, ødem og papler.

Langvarig lokal behandling med takrolimus hos rotter førte til systemisk toksisitet som inkluderte forandringer i nyrer, pankreas, øyne og nervesystem. Forandringene skyldtes høy systemisk eksponering på grunn av høy transdermal absorpsjon av takrolimus hos gnagere. En svakt redusert økning i kroppsvekt hos hunndyrene var den eneste systemiske forandringen som ble observert hos minigris ved høye salvekonsentrasjoner (3 %).

Det er vist at kaniner er spesielt sensitive for intravenøs administrasjon av takrolimus, og reversible kardiotoksiske effekter er observert.

Mutagenisitet

In vitro- og *in vivo*-tester indikerer at takrolimus ikke har gentoksisk potensiale.

Karsinogenisitet

Systemiske karsinogenisitetsstudier hos mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste at takrolimus ikke har karsinogen potensiale.

I en 24-måneders dermal karsinogenisitetsstudie som ble gjennomført med 0,1 % salve i mus, ble det ikke observert tumorer i huden. I samme studie ble forhøyet insidens av lymfom detektert i forbindelse med høy systemisk eksponering. Hårløse albinomus ble kronisk behandlet med takrolimus salve og UV-stråling i en fotokarsinogenisitetsstudie. Hos dyr som ble behandlet med takrolimussalve ble det

vist en statistisk signifikant reduksjon i tid til utvikling av hudtumorer (squamous cell carcinoma) og en økning i antall tumorer. Denne effekten oppstod ved de høyere konsentrasjonene på 0,3 % og 1 %. Relevansen til mennesker er for tiden ikke kjent. Det er uklart om effekten av takrolimus skyldes systemisk immunsuppresjon eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke utelukkes fullstendig fordi potensialet for lokal immunsuppresjon ved langvarig bruk av takrolimus salve er ukjent.

Reproduksjonstoksisitet

Embryo-/fötotoksiske effekter ble observert i rotter og kaniner, men bare ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos morydyrene. Redusert spermiefunksjon ble observert hos hannrotter ved høye subkutane doser av takrolimus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hvit vaselin
Parafin, flytende
Propylenkarbonat
Hvit voks
Parafin, fast
Butylhydroksytoluen (E 321)
Helracemisk α -tokoferol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Laminert tube med et indre lag av lavtetthetspolyetylen med et hvitt polypropylen skruløkk.

Pakningsstørrelser: 10 g, 30 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28 februar 2002
Dato for siste fornyelse: 20 november 2006

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning. (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Protopic 0,03 % Salve (10 g, 30 g, 60 g eske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03 % salve
takrolimusmonohydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 g salve inneholder: 0,3 mg takrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321), helracemisk α -tokoferol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

10 g
30 g
60 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Bruk på hud

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Protopic 0.03%

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Protopic 0,03 % Salve (10 g TUBE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Protopic 0,03 % salve
takrolimusmonohydrat
Bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 g

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

EU/1/02/201/005

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Protopic 0,03 % Salve (30 g, 60 g TUBE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,03 % salve
takrolimusmonohydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 g salve inneholder: 0,3 mg takrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321),
helracemisk α -tokoferol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

30 g
60 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Bruk på hud

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Protopic 0,1 % Salve (10 g, 30 g, 60 g eske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1 % salve
takrolimusmonohydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 g salve inneholder: 1,0 mg takrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321), helracemisk α -tokoferol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

10 g
30 g
60 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Bruk på hud

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Protopic 0.1%

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:

SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Protopic 0,1 % Salve (10 g TUBE)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Protopic 0,1 % salve
takrolimusmonohydrat
Bruk på hud

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 g

6. ANNET

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

EU/1/02/201/006

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Protopic 0,1 % Salve (30 g, 60 g TUBE)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Protopic 0,1 % salve
takrolimusmonohydrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 g salve inneholder: 1,0 mg takrolimus (som monohydrat),

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321), helracemisk α -tokoferol.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

30 g
60 g

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Bruk på hud

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Protopic 0,03 % salve
takrolimusmonohydrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Protopic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Protopic
3. Hvordan du bruker Protopic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Protopic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Protopic er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Protopic, takrolimusmonohydrat, er et immunmodulerende middel.

Protopic 0,03 % salve brukes til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (eksem) hos voksne som ikke har tilstrekkelig virkning av eller ikke tåler vanlig behandling som f.eks. kortikosteroider til bruk på huden og hos barn (fra og med 2 år) som ikke har hatt tilstrekkelig virkning av vanlig behandling som f.eks. kortikosteroider til bruk på huden.

Når moderat til alvorlig atopisk dermatitt er leget eller nesten leget etter inntil 6 ukers behandling av en oppblussing, og dersom du ofte får oppblussing (dvs. 4 ganger i året eller mer), kan det være mulig å forebygge oppblussing eller å forlenge perioden mellom hver oppblussing ved å bruke Protopic 0,03 % salve to ganger i uken.

Ved atopisk dermatitt oppstår det en hudbetennelse (kløe, rødhet, tørrhet) som skyldes en overreaksjon i hudens forsvarsverk (immunsystem). Protopic endrer den unormale immunreaksjonen og lindrer hudbetennelsen og kløen.

2. Hva du må vite før du bruker Protopic

Bruk ikke Protopic

Dersom du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor antibiotika av typen makrolid (f.eks. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Protopic:

- Dersom du har **leversvikt**.
- Dersom du har **ondartet sykdom** i huden (svulster) eller dersom du har **svekket immunforsvar** uansett årsak.
- Dersom du har **arvelig hudbarrieresykdom** som Nethertons syndrom, lamellær iktyose (utbredt hudavskalling på grunn av fortykning av overhuden) hvis du har en inflammatorisk hudsykdom som **pyoderma gangrenosum** eller dersom du lider av **generell erythrodermi** (en inflammatorisk rødhet og avskalling av hele huden).
- Dersom du har en graft versus host-reaksjon i huden (en immunreaksjon i huden som er vanlig hos pasienter som har gjennomgått en benmargstransplantasjon).
- Dersom du har **hovne lymfeknuter** ved behandlingsstart. Hvis lymfeknutene dine hovner opp under behandling med Protopic, rådfør deg med legen din.
- Dersom du har **infiserte sår**. Salven må ikke brukes på infiserte sår.
- Dersom du merker noen **endring av hudens utseende**, ta kontakt med legen din.
- Basert på resultatene fra langtidsstudier og erfaring, er en sammenheng mellom behandling med Protopic salve og utvikling av maligniteter ikke blitt bekreftet, men det kan ikke trekkes sikre konklusjoner.
- Unngå å eksponere huden for langvarig solskinn eller kunstig sol som solarium. Hvis du oppholder deg utendørs etter bruk av Protopic, bruk solblokker og løstsittende klær som beskytter huden mot solen. Spør legen din om metoder for solbeskyttelse. Hvis du får forordnet lysbehandling, si fra til legen at du bruker Protopic, da det ikke er anbefalt å bruke Protopic og lysbehandling samtidig.
- Dersom legen din ber deg bruke Protopic to ganger i uken for å holde din atopiske eksem under kontroll, bør din tilstand vurderes minst en gang i året, selv om du holder deg symptomfri. Hos barn bør behandlingen avsluttes etter 12 måneder for å vurdere om det fortsatt er behov for behandling.
- Det anbefales å bruke Protopic salve av laveste styrke med laveste frekvens og korteste nødvendige varighet. Denne avgjørelsen bør være basert på legens vurdering av hvordan eksemet ditt reagerer på Protopic salve.

Barn

- Protopic salve er **ikke godkjent til bruk hos barn under 2 år**. Den bør derfor ikke brukes til denne aldersgruppen. Rådfør deg med lege.
- Virkningen av behandling med Protopic på det uferdige immunsystemet til barn, særlig de minste, er ikke klarlagt.

Andre legemidler, kosmetikk og Protopic

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du kan bruke fuktighetskremer og lotion mens du behandles med Protopic, men disse produktene skal ikke brukes de to siste timene før eller de to første timene etter påføring av Protopic.

Bruk av Protopic samtidig med andre midler som brukes på huden eller samtidig med bruk av kortikosteroider som tas gjennom munnen (f.eks. kortison) eller legemidler som påvirker immunsystemet, har ikke vært undersøkt.

Inntak av Protopic sammen med alkohol

Ved bruk av Protopic kan alkoholinntak føre til rødhet og varmfølelse i huden eller ansiktet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Protopic inneholder butylhydroksytoluen (E 321)

Protopic inneholder butylhydroksytoluen (E 321), som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

3. Hvordan du bruker Protopic

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Påfør Protopic som et tynt lag på de områdene av huden som er berørt.
- Protopic kan brukes på de fleste steder på kroppen, inkludert ansiktet og halsen og i foldene på albue og knærne.
- Unngå å bruke salven i nesen eller munnen eller i øynene. Dersom du får salven på noen av disse stedene, skal den tørkes grundig av og/eller skylles grundig av med vann.
- Hudområder som behandles skal ikke dekkes med bandasje eller omslag.
- Vask hendene etter at du har påført Protopic, hvis ikke hendene også skal behandles.
- Før påføring av Protopic etter et bad eller en dusj bør du forsikre deg om at huden er helt tørr.

Barn (fra og med 2 år)

Påfør Protopic 0,03 % salve to ganger daglig i opptil tre uker, én gang om morgenen og én gang om kvelden. Salven bør deretter brukes én gang daglig på hvert av de berørte hudområdene til eksemet er borte.

Voksne (fra og med 16 år)

Det finnes to styrker av Protopic (Protopic 0,03 % og Protopic 0,1 % salve) til voksne pasienter (fra og med 16 år). Legen din vil avgjøre hvilken av styrkene som er den beste for deg.

Vanligvis startes behandlingen med Protopic 0,1 % salve to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til eksemet er borte. Avhengig av virkningen på eksemet kan legen avgjøre om hyppigheten av påføringen kan reduseres eller om den svakere styrken Protopic 0,03 % salve kan brukes.

Hvert av de berørte hudområdene skal behandles til eksemet er borte. Det sees vanligvis en bedring innen én uke. Hvis du ikke ser noen bedring etter to uker skal du oppsøke legen din angående andre mulige behandlinger.

Det kan hende legen sier at du skal bruke Protopic salve to ganger i uken etter at det atopiske eksemet er borte eller nesten borte (Protopic 0,03 % til barn og Protopic 0,1 % til voksne). Protopic salve bør påføres én gang om dagen to ganger i uken (f.eks. mandag og torsdag) på områder som ofte blir angrepet av atopisk eksem. Det bør gå 2-3 dager uten behandling med Protopic mellom hver påføring. Dersom symptomene kommer tilbake bør du bruke Protopic to ganger daglig som beskrevet ovenfor og oppsøke legen for å få en vurdering av behandlingen.

Dersom du ved et uhell svelger salve

Dersom du ved et uhell svelger salve, rådfør deg med legen din eller apoteket så snart som mulig. Du skal ikke prøve å framkalle brekninger.

Dersom du har glemt å ta Protopic

Dersom du glemmer å påføre salven til planlagt tid, gjør det så snart du husker det og fortsett deretter som før.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- brennende følelse eller kløe

Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og forsvinner vanligvis i løpet av en uke under bruk av Protopic.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- rødhet
- varmekfølelse
- smerte
- økt hudfølsomhet (spesielt i forhold til varme og kulde)
- prikking i huden
- utslett
- lokal hudinfeksjon uavhengig av spesifikk årsak inkludert men ikke begrenset til: betente eller infiserte hårfollikler, forkjølelsessår, generell herpes simplex-infeksjon
- ansiktsrødme eller hudirritasjon etter alkoholinntak er også vanlig

Mindre vanlige (kan ramme færre enn 1 av 100 personer):

- akne

Det er rapportert infeksjon på behandlingsstedet etter behandling to ganger i uken hos barn og voksne. Impetigo (brennkopper), en overflattisk bakterieinfeksjon i huden som vanligvis gir blemmer eller sår på huden er rapportert hos barn.

Rosacea (ansiktsrødme), rosacealignende dermatitt (hudinfeksjon), lentigo (små brune pigmentflekker på huden), hevelse på behandlingsstedet og herpes øyeinfeksjon er rapportert etter markedsføringen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Protopic

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tuben og esken etter ”EXP”.
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Protopic

- Virkestoff er takrolimusmonohydrat.

Ett gram Protopic 0,03 % salve inneholder 0,3 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

- Andre innholdsstoffer er hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321) og helracemisk α - tokoferol.

Hvordan Protopic ser ut og innholdet i pakningen

Protopic er en hvit til svakt gulaktig salve. Den leveres i tuber som inneholder 10, 30 eller 60 gram salve. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Protopic finnes i to styrker (Protopic 0,03 % og Protopic 0,1 % salve).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Danmark

Tilvirker

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Irland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

Danmark
LEO Pharma AB
Tlf: +45 70 22 49 11

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

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

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

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

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

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

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

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

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

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

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

Sverige
LEO Pharma AB
Tel: +46 40 3522 00

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

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Protopic 0,1 % salve
takrolimusmonohydrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Protopic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Protopic
3. Hvordan du bruker Protopic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Protopic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Protopic er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Protopic, takrolimusmonohydrat, er et immunmodulerende middel.

Protopic 0,1 % salve brukes til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt (eksem) hos voksne som ikke har tilstrekkelig virkning av eller ikke tåler vanlig behandling som f.eks. kortikosteroider til bruk på huden.

Når moderat til alvorlig atopisk dermatitt er leget eller nesten leget etter inntil 6 ukers behandling av en oppblussing, og dersom du ofte får oppblussing (dvs. 4 ganger i året eller mer), kan det være mulig å forebygge oppblussing eller å forlenge perioden mellom hver oppblussing ved å bruke Protopic 0,1 % salve to ganger i uken.

Ved atopisk dermatitt oppstår det en hudbetennelse (kløe, rødhet, tørrhet) som skyldes en overreaksjon i hudens forsvarsverk (immunsystem). Protopic endrer den unormale immunreaksjonen og lindrer hudbetennelsen og kløen.

2. Hva du må vite før du bruker Protopic

Bruk ikke Protopic

Dersom du er allergisk overfor takrolimus eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6) eller overfor antibiotika av typen makrolid (f.eks. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Protopic:

- Dersom du har leversvikt.

- Dersom du har **ondartet sykdom i huden** (svulster) eller dersom du har **svekket immunforsvar** uansett årsak.
- Dersom du har **arvelig hudbarrieresykdom** som Nethertons syndrom, lamellær iktyose (utbredt hudavskalling på grunn av fortykning av overhuden) hvis du har en inflammatorisk hudsykdom som **pyoderma gangrenosum** eller dersom du lider av **generell erythrodermi** (en inflammatorisk rødhet og avskalling av hele huden).
- Dersom du har en graft versus host-reaksjon i huden (en immunreaksjon i huden som er vanlig hos pasienter som har gjennomgått en benmargstransplantasjon).
- Dersom du har **hovne lymfeknuter** ved behandlingsstart. Hvis lymfeknutene dine hovner opp under behandling med Protopic, rådfør deg med legen din.
- Dersom du har **infiserte sår**. Salven må ikke brukes på infiserte sår.
- Dersom du merker noen **endring av hudens utseende**, ta kontakt med legen din.
- Basert på resultatene fra langtidsstudier og erfaring, er en sammenheng mellom behandling med Protopic salve og utvikling av maligniteter ikke blitt bekreftet, men det kan ikke trekkes sikre konklusjoner.
- Unngå å eksponere huden for langvarig solskinn eller kunstig sol som solarium. Hvis du oppholder deg utendørs etter bruk av Protopic, bruk solblokker og løstsittende klær som beskytter huden mot solen. Spør legen din om metoder for solbeskyttelse. Hvis du får forordnet lysbehandling, si fra til legen at du bruker Protopic, da det ikke er anbefalt å bruke Protopic og lysbehandling samtidig.
- Dersom legen din ber deg bruke Protopic to ganger i uken for å holde din atopiske eksem under kontroll, bør din tilstand vurderes minst en gang i året, selv om du holder deg symptomfri. Hos barn bør behandlingen avsluttes etter 12 måneder for å vurdere om det fortsatt er behov for behandling.
- Det anbefales å bruke Protopic salve av laveste styrke med laveste frekvens og korteste nødvendige varighet. Denne avgjørelsen bør være basert på legens vurdering av hvordan eksemet ditt reagerer på Protopic salve.

Barn

- Protopic 0,1 % salve er **ikke godkjent til bruk hos barn under 16 år**. Den bør derfor ikke brukes til denne aldersgruppen. Rådfør deg med lege.
- Virkningen av behandling med Protopic på det uferdige immunsystemet til barn, særlig de minste, er ikke klarlagt.

Andre legemidler, kosmetikk og Protopic

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du kan bruke fuktighetskremer og lotion mens du behandles med Protopic, men disse produktene skal ikke brukes de to siste timene før eller de to første timene etter påføring av Protopic.

Bruk av Protopic samtidig med andre midler som brukes på huden eller samtidig med bruk av kortikosteroider som tas gjennom munnen (f.eks. kortison) eller legemidler som påvirker immunsystemet, har ikke vært undersøkt.

Inntak av Protopic sammen med alkohol

Ved bruk av Protopic kan alkoholinntak føre til rødhet og varmekfølelse i huden eller ansiktet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Protopic inneholder butylhydroksytoluen (E 321)

Protopic inneholder butylhydroksytoluen (E 321), som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontakteksem), eller irritasjon i øyne og slimhinner.

3. Hvordan du bruker Protopic

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Påfør Protopic som et tynt lag på de områdene av huden som er berørt.
- Protopic kan brukes på de fleste steder på kroppen, inkludert ansiktet og halsen og i foldene på albue og knærne.
- Unngå å bruke salven i nesen eller munnen eller i øynene. Dersom du får salven på noen av disse stedene, skal den tørkes grundig av og/eller skylles grundig av med vann.
- Hudområder som behandles skal ikke dekkes med bandasje eller omslag.
- Vask hendene etter at du har påført Protopic, hvis ikke hendene også skal behandles.
- Før påføring av Protopic etter et bad eller en dusj bør du forsikre deg om at huden er helt tørr.

Voksne (fra og med 16 år)

Det finnes to styrker av Protopic (Protopic 0,03 % og Protopic 0,1 % salve) til voksne pasienter (fra og med 16 år). Legen din vil avgjøre hvilken av styrkene som er den beste for deg.

Vanligvis startes behandlingen med Protopic 0,1 % salve to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden, til eksemet er borte. Avhengig av virkningen på eksemet kan legen avgjøre om hyppigheten av påføringen kan reduseres eller om den svakere styrken Protopic 0,03 % salve kan brukes.

Hvert av de berørte hudområdene skal behandles til eksemet er borte. Det sees vanligvis en bedring innen én uke. Hvis du ikke ser noen bedring etter to uker skal du oppsøke legen din angående andre mulige behandlinger.

Det kan hende legen sier at du skal bruke Protopic 0,1 % salve to ganger i uken etter at det atopiske eksemet er borte eller nesten borte. Protopic 0,1 % salve bør påføres én gang om dagen to ganger i uken (f.eks. mandag og torsdag) på områder som ofte blir angrepet av atopisk eksem. Det bør gå 2-3 dager uten behandling med Protopic mellom hver påføring. Dersom symptomene kommer tilbake bør du bruke Protopic to ganger daglig som beskrevet ovenfor og oppsøke legen for å få en vurdering av behandlingen.

Dersom du ved et uhell svelger salve

Dersom du ved et uhell svelger salve, rådfør deg med legen din eller apoteket så snart som mulig. Du skal ikke prøve å framkalle brekninger.

Dersom du har glemt å ta Protopic

Dersom du glemmer å påføre salven til planlagt tid, gjør det så snart du husker det og fortsett deretter som før.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer):

- brennende følelse eller kløe

Disse symptomene er vanligvis milde til moderate og forsvinner vanligvis i løpet av en uke under bruk av Protopic.

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- rødhet
- varmekfølelse
- smerte
- økt hudfølsomhet (spesielt i forhold til varme og kulde)
- prikking i huden
- utslett
- lokal hudinfeksjon uavhengig av spesifikk årsak inkludert men ikke begrenset til: betente eller infiserte hårfollikler, forkjølelsessår, generell herpes simplex-infeksjon
- ansiktsrødme eller hudirritasjon etter alkoholinntak er også vanlig

Mindre vanlige (kan ramme færre enn 1 av 100 personer):

- akne

Det er rapportert infeksjon på behandlingsstedet etter behandling to ganger i uken hos barn og voksne.

Rosacea (ansiktsrødme), rosacealignende dermatitt (hudinfeksjon), lentigo (små brune pigmentflekker på huden), hevelse på behandlingsstedet og herpes øyeinfeksjon er rapportert etter markedsføringen.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Protopic

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tuben og esken etter "EXP".

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Protopic

- Virkestoff er takrolimusmonohydrat.

Ett gram Protopic 0,1 % salve inneholder 1,0 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).

- Andre innholdsstoffer er hvit vaselin, flytende parafin, propylenkarbonat, hvit voks, fast parafin, butylhydroksytoluen (E 321) og helracemisk α - tokoferol.

Hvordan Protopic ser ut og innholdet i pakningen

Protopic er en hvit til svakt gulaktig salve. Den leveres i tuber som inneholder 10, 30 eller 60 gram salve. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Protopic finnes i to styrker (Protopic 0,03 % og Protopic 0,1 % salve).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

LEO Pharma A/S

Industriparken 55

2750 Ballerup

Danmark

Tilvirker

Astellas Ireland Co. Ltd.

Killorglin

County Kerry

Irland

LEO Laboratories Ltd.

285 Cashel Road

Crumlin, Dublin 12

Irland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

Lietuva

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

България

LEO Pharma A/S

Тел.: +45 44 94 58 88

Luxembourg/Luxemburg

LEO Pharma N.V./S.A

Tél/Tel: +32 3 740 7868

Česká republika

LEO Pharma s.r.o.

Tel: +420 734 575 982

Magyarország

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Danmark

LEO Pharma AB

Tlf: +45 70 22 49 11

Malta

LEO Pharma A/S

Tel: +45 44 94 58 88

Deutschland
LEO Pharma GmbH
Tel: +49 6102 2010

Nederland
LEO Pharma B.V.
Tel: +31 205104141

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

Norge
LEO Pharma AS
Tlf: +47 22514900

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

Österreich
LEO Pharma GmbH
Tel: +43 1 503 6979

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

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

France
Laboratoires LEO
Tél: +33 1 3014 40 00

Portugal
LEO Farmacêuticos Lda.
Tel: +351 21 711 0760

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

United Kingdom (Northern Ireland)
LEO Laboratories Ltd
Tel: +44 (0) 1844 347333

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for takrolimus (topiske formuleringer) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på de tilgjengelige data om risikoen for betydelig systemisk absorpsjon ved off-label bruk for behandling av pyoderma gangrenosum fra tilfeller i litteraturen, konkluderte PRAC med at produktinformasjonen for produkter som inneholder topisk takrolimus bør utvides til å inkludere pyoderma gangrenosum på listen over tilstander i preparatomtalen som takrolimussalve ikke anbefales for.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, støtter CHMP de vitenskapelige konklusjonene og betingelsene for anbefaling fra PRAC.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for takrolimus (topiske formuleringer) mener CHMP at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder takrolimus (topiske formuleringer) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler at vilkårene i markedsføringstillatelsen endres.