

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Protopy 0,03% salva

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Salva

Vit till något gulaktig salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av måttligt svår till svår atopisk dermatit hos vuxna, som inte svarat tillfredsställande på eller inte tolererar konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider. Behandling av måttligt svår till svår atopisk dermatit hos barn (2 år och äldre) som inte svarat tillfredsställande på konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Protopy skall initieras av läkare som har erfarenhet av diagnosticering och behandling av atopisk dermatit.

Behandling skall vara intermittert och inte kontinuerlig.

Protopy salva appliceras som ett tunt lager på de berörda områdena av huden. Protopy salva kan användas på alla kroppsdelar, inklusive ansikte, hals och flexurområden, med undantag av slemhinnor. Protopy salva ska inte användas under ocklusion (se avsnitt 4.4).

Alla berörda områden av huden skall behandlas med Protopy fram till utläkning ses och behandlingen skall därefter avbrytas. Vanligen ses förbättring inom en vecka efter påbörjad behandling. Om inga tecken på förbättring ses efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas. Protopy kan användas för korttidsbehandling och intermittert långtidsbehandling. Vid första tecken på återkommande sjukdomssymptom (eksemet blossar upp) skall behandlingen återupptas.

Protopy rekommenderas inte till barn under 2 års ålder förrän ytterligare data finns tillgängliga.

#### Användning till barn (2 år och äldre)

Behandlingen inleds två gånger dagligen under upp till tre veckor. Därefter minskas applikationsfrekvensen till en gång dagligen tills lesionen är utläkt (se avsnitt 4.4).

#### Användning till vuxna (16 år och äldre)

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

#### Användning till äldre patienter (65 år och äldre)

Specifika studier på äldre patienter har ej genomförts. Den tillgängliga kliniska erfarenheten vid behandling av denna patientkategori tyder dock ej på något behov av dosjustering.

Eftersom de kliniska effektstudierna utförts med abrupt utsättande av behandlingen finns det ingen information tillgänglig om återfallsfrekvensen minskar när dosen minskas gradvis.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot makrolider i allmänhet, mot takrolimus eller mot något hjälpämne.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Protopy skall inte användas av patienter med nedärvd eller förvärvad förändring av immunförsvaret eller av patienter i behandling som orsakar immunosuppression.

Effekten av behandling med Protopy salva på utvecklingen av immunsystemet hos barn, speciellt små barn, har inte utvärderats och detta bör man ta hänsyn till vid behandling av denna åldersgrupp (se avsnitt 4.1).

Exponering av huden för solljus bör minimeras och användning av ultraviolett (UV) ljus i solarium, samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA), bör undvikas vid användning av Protopy salva (se avsnitt 5.3). Läkaren bör upplysa patienten om lämpliga solskyddsmetoder, såsom minimering av tiden i solen, användning av solskyddsmedel och att täcka huden med lämplig klädsel. Protopy salva skall inte appliceras på lesioner som bedöms vara potentiellt maligna eller pre-maligna.

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

Protopy salva har inte utvärderats beträffande effekt och säkerhet vid behandling av infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Protopy salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som skall behandlas vara utläkta. Patienter med atopisk dermatit är predisponerade för ytliga hudinfektioner. Behandling med Protopy kan medföra en ökad risk för herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption). Vid dessa typer av infektioner bör en utvärdering av risk-nytta förhållandet av Protopy-användning göras. Vid längre behandlingstid (dvs behandling under flera år) är risken för lokal immunosuppression (som möjligen kan ge infektioner eller hudtumörer) okänd (se avsnitt 5.1).

Protopy innehåller den aktiva substansen takrolimus, en calcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunosuppression efter systemisk administrering av calcineurinhämmare, associerats med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Fall av malignitet, såsom hud- och andra former av lymfom och hudeancer har rapporterats hos patienter som använt takrolimussalva (se avsnitt 4.8). Patienter med atopisk dermatit och som behandlats med Protopy har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus.

Lymfadenopati rapporterades mindre ofta (0,8%) i de kliniska prövningarna. Flertalet av dessa fall var relaterade till en infektion (hud, luftvägar, tänder) och gick över efter lämplig antibiotikabehandling. Hos transplantationspatienter som får systemisk behandling med immunosuppressiva medel (t. ex. takrolimus) finns en ökad risk för lymfom; därför skall patienter som använder Protopy och som utvecklar lymfadenopati följas upp för att säkerställa att lymfadenopatin är övergående. Lymfadenopati som är känd vid initiering av behandling bör undersökas och hållas under observation. Vid lymfadenopati som inte är övergående bör etiologin för lymfadenopatin utredas. Vid avsaknad av

säker etiologi för lymfadenopatin eller vid akut infektiös mononukleos bör man överväga att avbryta behandlingen med Protopy.

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

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

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

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

Användning av Protopy salva hos patienter med genetiska barriärdefekter i epidermis såsom Nethertons syndrom rekommenderas inte på grund av risken för permanent ökad systemabsorption av takrolimus. Säkerheten hos Protopy salva har inte fastställts hos patienter med generell erythrodermi.

Försiktighet skall vidtas om Protopy ges till patienter, speciellt barn, som över lång tid skall behandlas på ett omfattande hudområde (se avsnitt 4.2).

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

Formella interaktionsstudier med lokalbehandling har inte utförts med takrolimus salva.

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

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

En möjlig interaktion mellan användning av Protopy salva och vaccinationer har inte undersökts. Eftersom det finns en möjlig risk att vaccinationen misslyckas bör vaccination utföras innan behandlingen påbörjas, eller under en behandlingsfri period med 14 dagar mellan den sista användningen av Protopy och vaccinationen. Om levande försvagat vaccin används bör denna period utökas till 28 dagar eller användning av alternativt vaccin övervägas.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med takrolimus salva saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemexponering (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Protopy salva skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Kliniska data har visat att takrolimus utsöndras i bröstmjölk efter systemisk administrering. Trots att kliniska data visat att systemexponeringen är låg vid användning av takrolimus salva rekommenderas inte amning under pågående behandling med Protopy salva.

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

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner har utförts. Protopy salva ges som lokalbehandling och det är osannolikt att det skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

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

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

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

##### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Brännande känsla på applikationsstället, klåda på applikationsstället

Vanliga: Värmekänsla på applikationsstället, erytem på applikationsstället, smärta på applikationsstället, irritation på applikationsstället, parestesi på applikationsstället, utslag på applikationsstället

##### Infektioner och infestationer

Vanliga: Herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption)

##### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Follikulit, klåda

Mindre vanligt: Akne

##### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)

##### Metabolism och nutrition

Vanliga: Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring:

Hud och subkutan vävnad: Rosacea

Post marketing: fall av malignitet, såsom hud- eller annan form av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använder takrolimus (se avsnitt 4.4).

#### 4.9 Överdoser

Överdoser vid lokal administrering är osannolik.

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

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX14

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

#### Resultat från kliniska prövningar hos patienter

Effekten och säkerheten hos Protopy har utvärderats hos mer än 13500 patienter som behandlats med takrolimus salva i kliniska prövningar fas I till fas III. Data från fyra större prövningar presenteras här. I en sexmånaders multicenter, dubbelblind, randomiserad prövning administrerades 0,1% takrolimus salva två gånger dagligen till vuxna med måttligt till svår atopisk dermatit och jämfördes med en lokal kortikosteroidbaserad behandling (0,1% hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1% hydrokortisonacetat på ansikte och hals). Den primära utvärderingsvariabeln var svarsfrekvensen efter 3 månaders behandling, definierat som andelen patienter med minst 60% förbättring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mellan baseline och månad 3. Svarsfrekvensen i gruppen som fick 0,1% takrolimus (71,6%) var signifikant större än hos gruppen som fick lokal kortikosteroidbehandling (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabell 1). Svarsfrekvenserna vid 6 månader var jämförbara med 3-månadersresultaten.

Tabell 1 Effekt efter 3 månader

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

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

§§ högre värde = större förbättring

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

I en andra prövning behandlades barn i åldrarna 2 till 15 år med måttligt till svår atopisk dermatit två gånger dagligen under tre veckor med 0,03% takrolimus salva, 0,1% takrolimus salva eller 1% hydrokortisonacetat salva. Den primära utvärderingsvariabeln var ytan-under-kurvan (AUC) för mEASI i medeltal under behandlingsperioden som procent av utgångsvärdet. Resultaten i denna

multicenter, dubbelblinda, randomiserade prövning visar att takrolimus salva 0,03% och 0,1% är signifikant effektivare ( $p < 0,001$  för båda) än 1% hydrokortisonacetat salva (tabell 2).

Tabell 2 Effekt vid vecka 3

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

§ lägre värden = större förbättring

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

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

Tabell 3 Effekt vid 3 veckor

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

§ högre värde = större förbättring

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

#### Absorption

Data från friska frivilliga tyder på att systemexponeringen för takrolimus är ringa eller ingen efter lokal engångsadministrering eller upprepad lokal administrering av takrolimus salva. Flertalet patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) som behandlades med engångsadministrering eller upprepad administrering av takrolimus salva (0,03 - 0,1%) och spädbarn 5 månader och äldre som behandlades med takrolimus salva (0,03%) hade blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. När blodkoncentrationerna var mätbara (överstigande 1,0 ng/ml) var de övergående. Systemexponeringen ökar med den behandlade ytans storlek. Både omfattningen och hastigheten med vilken takrolimus absorberas genom huden minskar dock när huden läker. Hos både vuxna och barn med en genomsnittlig behandlingsyta som utgjorde 50% av kroppens yta, var systemexponeringen (d.v.s. AUC) för takrolimus från Protopy ungefär 30 gånger lägre än den exponering som ses vid orala immunsuppressiva doser hos njur- och levertransplanterade patienter. Det är okänt vilka lägsta takrolimuskoncentrationer i blodet som kan ge systemeffekter. Inga tecken på systemisk ackumulering av takrolimus har setts hos patienter (vuxna och barn) som behandlats under längre tid (upp till ett år) med takrolimus salva.

#### Distribution

Eftersom systemexponeringen är låg med takrolimus salva bedöms den höga plasmaproteinbindningen (> 98,8%) inte vara av klinisk relevans. Efter lokal applicering av takrolimus salva distribueras takrolimus selektivt i huden med minimal diffusion till systemcirkulationen.

#### Metabolism

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

#### Elimination

När takrolimus ges intravenöst har det visats ha en långsam elimination. Totalclearance är i medeltal ca 2,25 l/timme. Hepatiskt clearance för systemiskt tillgängligt takrolimus kan vara nedsatt hos personer med gravt nedsatt leverfunktion, eller hos personer som samtidigt behandlas med läkemedel som är potenta hämmare av CYP3A4. Efter upprepad lokal applikation av salvan uppskattades den genomsnittliga halveringstiden för takrolimus till 75 timmar hos vuxna och 65 timmar hos barn.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Toxicitet efter upprepad dosering och lokal tolerans

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



### Mutagenicitet

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

### Karcinogenicitet

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

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

I en fotokarcinogenicitetsstudie långtidsbehandlades hårlösa albinomöss med takrolimus salva och UV-bestrålning. Hos djur som behandlades med takrolimus salva sågs en statistiskt signifikant reduktion av tiden till hudtumörutveckling (skivepitelkarcinom) och ett ökat antal tumörer. Det är oklart om effekten av takrolimus beror på systemisk immunosuppression eller om den är en lokal effekt. Risker för människa kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunosuppression vid långtidsanvändning av takrolimussalva är okänd.

### Reproduktionstoxicitet

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vitt vaselin  
Flytande paraffin  
Propylenkarbonat  
Vitt vax  
Fast paraffin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar: 10 g, 30 g och 60 g. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

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

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

Datum för första godkännande: 28/02/2002  
Datum för förnyat godkännande: 20/11/2006

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

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida  
<http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Protopy 0,1% salva

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Salva

Vit till något gulaktig salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Protopy skall initieras av läkare som har erfarenhet av diagnosticering och behandling av atopisk dermatit.

Behandling skall vara intermittent och inte kontinuerlig.

Protopy salva appliceras som ett tunt lager på de berörda områdena av huden. Protopy salva kan användas på alla kroppsdelar, inklusive ansikte, hals och flexurområden, med undantag av slemhinnor. Protopy salva ska inte användas under ocklusion (se avsnitt 4.4).

Alla berörda områden av huden skall behandlas med Protopy fram till utläkning ses och behandlingen skall därefter avbrytas. Vanligen ses förbättring inom en vecka efter påbörjad behandling. Om inga tecken på förbättring ses efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas. Protopy kan användas för korttidsbehandling och intermittent långtidsbehandling. Vid första tecken på återkommande sjukdomssymptom (eksemet blossar upp) skall behandlingen återupptas.

Protopy rekommenderas inte till barn under 2 års ålder förrän ytterligare data finns tillgängliga.

#### Användning till vuxna (16 år och äldre)

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

#### Användning till äldre patienter (65 år och äldre)

Specifika studier på äldre patienter har ej genomförts. Den tillgängliga kliniska erfarenheten vid behandling av denna patientkategori tyder dock ej på något behov av dosjustering.

Eftersom de kliniska effektstudierna utförts med abrupt utsättande av behandlingen finns det ingen information tillgänglig om återfallsfrekvensen minskar när dosen minskas gradvis.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot makrolider i allmänhet, mot takrolimus eller mot något hjälpämne.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Protopy skall inte användas av patienter med nedärvd eller förvärvad förändring av immunförsvaret eller av patienter i behandling som orsakar immunosuppression.

Exponering av huden för solljus bör minimeras och användning av ultraviolett (UV) ljus i solarium, samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA), bör undvikas vid användning av Protopy salva (se avsnitt 5.3). Läkaren bör upplysa patienten om lämpliga solskyddsmetoder, såsom minimering av tiden i solen, användning av solskyddsmedel och att täcka huden med lämplig klädsel. Protopy salva skall inte appliceras på lesioner som bedöms vara potentiellt maligna eller pre-maligna.

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

Protopy salva har inte utvärderats beträffande effekt och säkerhet vid behandling av infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Protopy salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som skall behandlas vara utläkta. Patienter med atopisk dermatit är predisponerade för ytliga hudinfektioner. Behandling med Protopy kan medföra en ökad risk för herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption). Vid dessa typer av infektioner bör en utvärdering av risk-nytta förhållandet av Protopy-användning göras. Vid längre behandlingstid (dvs behandling under flera år) är risken för lokal immunosuppression (som möjligen kan ge infektioner eller hudtumörer) okänd (se avsnitt 5.1).

Protopy innehåller den aktiva substansen takrolimus, en calcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunosuppression efter systemisk administrering av calcineurinhämmare, associerats med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Fall av malignitet, såsom hud- och andra former av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använt takrolimussalva (se avsnitt 4.8). Patienter med atopisk dermatit och som behandlats med Protopy har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus.

Lymfadenopati rapporterades mindre ofta (0,8%) i de kliniska prövningarna. Flertalet av dessa fall var relaterade till en infektion (hud, luftvägar, tänder) och gick över efter lämplig antibiotikabehandling. Hos transplantationspatienter som får systemisk behandling med immunosuppressiva medel (t. ex. takrolimus) finns en ökad risk för lymfom; därför skall patienter som använder Protopy och som utvecklar lymfadenopati följas upp för att säkerställa att lymfadenopatin är övergående. Lymfadenopati som är känd vid initiering av behandling bör undersökas och hållas under observation. Vid lymfadenopati som inte är övergående bör etiologin för lymfadenopatin utredas. Vid avsaknad av säker etiologi för lymfadenopatin eller vid akut infektiös mononukleos bör man överväga att avbryta behandlingen med Protopy.

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

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

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

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

Användning av Protopy salva hos patienter med genetiska barriärdefekter i epidermis såsom Nethertons syndrom rekommenderas inte på grund av risken för permanent ökad systemabsorption av takrolimus. Säkerheten hos Protopy salva har inte fastställts hos patienter med generell erythrodermi.

Försiktighet skall vidtas om Protopy ges till patienter, speciellt barn, som över lång tid skall behandlas på ett omfattande hudområde (se avsnitt 4.2).

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

Formella interaktionsstudier med lokalbehandling har inte utförts med takrolimus salva.

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

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

En möjlig interaktion mellan användning av Protopy salva och vaccinationer har inte undersökts. Eftersom det finns en möjlig risk att vaccinationen misslyckas bör vaccination utföras innan behandlingen påbörjas, eller under en behandlingsfri period med 14 dagar mellan den sista användningen av Protopy och vaccinationen. Om levande försvagat vaccin används bör denna period utökas till 28 dagar eller användning av alternativt vaccin övervägas.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med takrolimus salva saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter systemexponering (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Protopy salva skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Kliniska data har visat att takrolimus utsöndras i bröstmjölk efter systemisk administrering. Trots att kliniska data visar att systemexponeringen är låg vid användning av takrolimus salva rekommenderas inte amning under pågående behandling med Protopy salva.

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

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner har utförts. Protopy salva ges som lokalbehandling och det är osannolikt att det skulle ha någon effekt på förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

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

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

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

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Brännande känsla på applikationsstället, klåda på applikationsstället  
Vanliga: Värmekänsla på applikationsstället, erytem på applikationsstället, smärta på applikationsstället, irritation på applikationsstället, parestesi på applikationsstället, utslag på applikationsstället

#### Infektioner och infestationer

Vanliga: Herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption)

#### Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Follikulit, klåda  
Mindre vanligt: Akne

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)

#### Metabolism och nutrition

Vanliga: Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet och hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföring:

Hud och subkutan vävnad: Rosacea

Post marketing: fall av malignitet, såsom hud- eller annan form av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använder takrolimussalva (se avsnitt 4.4).

## 4.9 Överdoser

Överdoser vid lokal administrering är osannolik.

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AX14

#### Verkningsmekanism och farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

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

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

#### Resultat från kliniska prövningar hos patienter

Effekten och säkerheten hos Protopy har utvärderats hos mer än 13500 patienter som behandlats med takrolimus salva i kliniska prövningar fas I till fas III. Data från fyra större prövningar presenteras här. I en sexmånaders multicenter, dubbelblind, randomiserad prövning administrerades 0,1% takrolimus salva två gånger dagligen till vuxna med måttligt till svår atopisk dermatit och jämfördes med en lokal kortikosteroidbaserad behandling (0,1% hydrokortisonbutyrat på bål och extremiteter, 1% hydrokortisonacetat på ansikte och hals). Den primära utvärderingsvariabeln var svarsfrekvensen efter 3 månaders behandling, definierat som andelen patienter med minst 60% förbättring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mellan baseline och månad 3. Svarsfrekvensen i gruppen som fick 0,1% takrolimus (71,6%) var signifikant större än hos gruppen som fick lokal kortikosteroidbehandling (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabell 1). Svarsfrekvenserna vid 6 månader var jämförbara med 3-månadersresultaten.

Tabell 1 Effekt efter 3 månader

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

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

§§ högre värde = större förbättring

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

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

Tabell 2 Effekt vid vecka 3

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

§ lägre värden = större förbättring

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

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

Tabell 3 Effekt vid 3 veckor

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

§ högre värde = större förbättring

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

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



## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

### Absorption

Data från friska frivilliga tyder på att systemexponeringen för takrolimus är ringa eller ingen efter lokal engångsadministrering eller upprepad lokal administrering av takrolimus salva.

Flertalet patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) som behandlades med engångsadministrering eller upprepad administrering av takrolimus salva (0,03 - 0,1%) och spädbarn 5 månader och äldre som behandlades med takrolimus salva (0,03%) hade blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. När blodkoncentrationerna var mätbara (överstigande 1,0 ng/ml) var de övergående. Systemexponeringen ökar med den behandlade ytans storlek. Både omfattningen och hastigheten med vilken takrolimus absorberas genom huden minskar dock när huden läker. Hos både vuxna och barn med en genomsnittlig behandlingsyta som utgjorde 50% av kroppens yta, var systemexponeringen (d.v.s. AUC) för takrolimus från Protopy ungefär 30 gånger lägre än den exponering som ses vid orala immunsuppressiva doser hos njur- och levertransplanterade patienter. Det är okänt vilka lägsta takrolimuskoncentrationer i blodet som kan ge systemeffekter.

Inga tecken på systemisk ackumulering av takrolimus har setts hos patienter (vuxna och barn) som behandlats under längre tid (upp till ett år) med takrolimus salva.

### Distribution

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

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

### Metabolism

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

### Elimination

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

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Toxicitet efter upprepad dosering och lokal tolerans

Toxicitetsstudier med upprepad lokal administrering av takrolimus salva eller salvbasen till råttor, kanin och minigris gav upphov till mindre hudförändringar såsom erytem, ödem och papler.

Lokal långtidsbehandling med takrolimus hos råttor gav systemtoxicitet inklusive förändringar i njurar, pankreas, ögon och nervsystemet. Förändringarna orsakades av hög systemexponering hos gnagare som ett resultat av hög transdermal absorption av takrolimus. Något lägre viktökning hos honorna var den enda systemiska förändringen som sågs hos minigris vid hög salvkoncentration (3%).

Kanin har visats vara speciellt känslig för intravenös administrering av takrolimus och reversibla kardiotoxiska effekter har observerats.

### Mutagenicitet

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

### Karcinogenicitet

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

I en 24 månaders dermal karcinogenicitetsstudie på mus med 0,1% salva sågs inga hudtumörer. I samma studie sågs en ökad frekvens av lymfom i samband med hög systemexponering. I en fotokarcinogenicitetsstudie långtidsbehandlades hårlösa albinomöss med takrolimus salva och UV-bestrålning. Hos djur som behandlades med takrolimus salva sågs en statistiskt signifikant reduktion av tiden till hudtumörutveckling (skivepitelkarcinom) och ett ökat antal tumörer. Det är oklart om effekten av takrolimus beror på systemisk immunosuppression eller om den är en lokal effekt. Risker för människa kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunosuppression vid långtidsanvändning av takrolimussalva är okänd.

#### Reproduktionstoxicitet

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vitt vaselin  
Flytande paraffin  
Propylenkarbonat  
Vitt vax  
Fast paraffin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar: 10 g, 30 g och 60 g. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

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

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

Datum för första godkännande: 28/02/2002  
Datum för förnyat godkännande: 20/11/2006

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

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida  
<http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## **BILAGA II**

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR  
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Astellas Ireland Co. Ltd.  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irland

**B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

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

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Protopy 0,03% Salva  
Takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

10 g  
30 g  
60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Protopy 0.03%

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

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Protopy 0,03% Salva  
Takrolimusmonohydrat  
Kutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

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

10 g

**6. ÖVRIGT**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

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

EU/1/02/202/005

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Protopy 0,03% Salva  
Takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

30 g

60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Protopy 0,1% Salva  
Takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

10 g  
30 g  
60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Protopy 0,1%

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

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Protopy 0,1% Salva  
Takrolimusmonohydrat  
Kutan användning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}

**4. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

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

10 g

**6. ÖVRIGT**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25 °C.

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

EU/1/02/202/006

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

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

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Protopy 0,1% Salva  
Takrolimusmonohydrat

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax, fast paraffin.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva

30 g

60 g

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning

Läs bipacksedeln före användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. Dat: {MM/ÅÅÅÅ}



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25 °C.

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot: {nummer}

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Protopy 0,03% Salva Takrolimusmonohydrat

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Protopy är och vad det används för
2. Innan du använder Protopy
3. Hur du använder Protopy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Protopy ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD PROTOPY ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

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

Protopy 0,03% salva används för att behandla måttligt svår till svår atopisk dermatit (eksem) hos vuxna som inte fått tillräcklig effekt av eller inte tål konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider och hos barn (2 år och äldre) som inte fått tillräcklig effekt av konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider. Vid atopisk dermatit orsakar en överreaktion i hudens immunsystem inflammation i huden (klåda, rodnad, torrhet). Protopy förändrar den onormala immunreaktionen och lindrar inflammationen och klådan i huden.

#### 2. INNAN DU ANVÄNDER PROTOPY

##### Använd inte Protopy

- Om du är allergisk (överkänslig) mot takrolimus eller något av övriga innehållsämnen i Protopy eller mot makrolidantibiotika (t. ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

##### Var särskilt försiktig med Protopy

- Protopy salva är inte godkänd för användning till barn under 2 års ålder. Därför bör det inte användas till denna åldersgrupp. Konsultera er läkare.
- Effekten av behandling med Protopy på utvecklingen av immunsystemet hos barn, speciellt små barn, har inte utvärderats.
- Säkerheten vid långtidsbehandling med Protopy är okänd. Ett mycket litet antal människor som använt Protopy salva har haft maligniteter (t. ex. i huden eller lymfom), men inget samband har påvisats.
- Om du har infekterade hudskador. Använd inte salvan på infekterade hudskador.
- Om du har leversvikt, rådgör med din läkare innan du använder Protopy.
- Tala också med din läkare innan du använder Protopy om du har någon hudmalignitet (tumör) eller om du har ett försvagat immunsystem, oavsett orsak.
- Om du har en ärftlig barriärsjukdom i huden såsom Nethertons syndrom, eller om du har exfoliativ dermatit (inflammatorisk rodnad och fjällning över hela kroppen), rådgör med din läkare innan du använder Protopy.

- Informera din läkare om du har svullna lymfkörtlar vid behandlingens början. Om dina lymfkörtlar svullnar under behandlingen med Protopy skall du rådgöra med din läkare.
- Innan du låter vaccinera dig, tala om för läkaren att du använder Protopy. Vaccinationer bör inte ges under behandling och under viss tid efter behandling med Protopy. För levande, försvagade vacciner (t. ex. mässling, påssjuka, röda hund eller oralt poliovaccin) är tiden man bör vänta 28 dagar, för inaktiverade vacciner (t. ex. stelkramp, difteri, kikhosta eller influensavaccin) 14 dagar.
- Undvik att exponera huden för solljus eller artificiellt solljus (såsom solarier) under lång tid. Om du tillbringar tid utomhus efter att ha använt Protopy, ska du använda ett solskyddsmedel och ta på kläder som sitter löst och som skyddar huden mot solen. Rådgör dessutom med din läkare om andra lämpliga solskyddsmetoder. Om du ordineras ljusterapi, tala om för din läkare att du använder Protopy eftersom samtidig användning av Protopy och ljusterapi inte rekommenderas.
- Undvik kontakt med ögonen eller slemhinnor (insidan av näsan och munnen).

#### **Intag eller användning av andra läkemedel och kosmetika**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

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

Innan du låter vaccinera dig, tala om för din läkare att du använder Protopy (se ”Var särskilt försiktig med Protopy”).

#### **Användning av Protopy med mat och dryck**

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

#### **Graviditet och amning**

Använd inte Protopy om du är gravid eller om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

### **3. HUR DU ANVÄNDER PROTOPY**

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

Applicera Protopy i ett tunt lager på de berörda områdena av huden.

Protopy kan användas på de flesta delarna av kroppen, inklusive ansiktet, halsen, armbågs- och knäveckan.

Undvik att använda salvan inuti näsan eller munnen eller i ögonen. Om salvan hamnar på något av dessa områden skall den torkas bort noggrant och/eller sköljas bort med vatten.

Täck inte den behandlade huden med bandage eller omslag.

Tvätta händerna när du använt Protopy om inte händerna också skall behandlas.

Innan du använder Protopy efter bad eller dusch, se till att huden är helt torr.

### Barn (2 år och äldre)

Använd Protopy två gånger dagligen under upp till tre veckor, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Därefter används salvan en gång dagligen på de berörda områdena av huden tills eksemet är borta.

### Vuxna (16 år och äldre)

För vuxna patienter finns det två styrkor av Protopy (Protopy 0,03% och Protopy 0,1% salva). Din läkare bestämmer vilken styrka som lämpar sig bäst för dig. Behandlingen påbörjas vanligen med Protopy 0,1% salva två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen tills eksemet är läkt. Om symtomen återkommer bör man börja behandla igen med Protopy 0,1% två gånger dagligen. Beroende på effekten på ditt eksem bestämmer läkaren om du kan använda salvan mindre ofta eller om den lägre styrkan, Protopy 0,03% salva, kan användas.

Behandla varje påverkat område av huden tills eksemet är borta. Förbättring ses vanligen inom en vecka. Om du inte ser förbättring inom två veckor, rådgör med din läkare om andra möjliga behandlingar. Behandlingen med Protopy kan upprepas om symtomen återkommer.

### **Om du råkar svälja salva**

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

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

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

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

## **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

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

Ungefär hälften av patienterna som använder Protopy upplever någon typ av hudirritation där de har använt salvan. En brännande känsla och klåda är mycket vanligt (> 10%). Dessa symtom är vanligen lätta till medelsvåra och försvinner normalt inom en vecka vid användning av Protopy. Andra vanliga biverkningar (> 1%) är rodnad, värmekänsla, smärta, ökad känslighet i huden (speciellt för värme och kyla), stickningar i huden, hudutslag, follikulit (inflammation eller infektion i hårsäckar) och herpesvirusinfektioner (t. ex. munsår, allmänna herpes simplex-infektioner). Rodnad i ansiktet och hudirritation efter att man druckit alkohol är också vanligt. Akne är en mindre vanlig biverkning. Även rosacea och rosacea-liknande dermatit har rapporterats.

Efter marknadsföring har ett mycket litet antal människor som använt Protopy salva haft maligniteter (t. ex. i huden eller lymfom), men samband med behandling med Protopy salva har varken kunnat påvisas eller motbevisas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **5. HUR PROTOPY SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och på kartongen efter ”Utg. Dat:”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimusmonohydrat.  
1 g Protopy 0,03% salva innehåller 0,3 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax och fast paraffin.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

**Innehavare av godkännandet för försäljning:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Tyskland.

**Tillverkare:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irland.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### България

Астелас Фарма Юръп Б.В./ЕВАГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

### Magyarország

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

### Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

### Malta

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Germanja  
Tel: +49 (0)89 454406

### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

### Nederland

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

### Deutschland

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

### Norge

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2<sup>a</sup>  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κυπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1º Andar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 - RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160



**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

**Denna bipacksedeln godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

### Protopy 0,1% Salva Takrolimusmonohydrat

#### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Protopy är och vad det används för
2. Innan du använder Protopy
3. Hur du använder Protopy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Protopy ska förvaras
6. Övriga upplysningar

#### 1. VAD PROTOPY ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

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

Protopy 0,1% salva används för att behandla måttligt svår till svår atopisk dermatit (eksem) hos vuxna som inte fått tillräcklig effekt av eller inte tål konventionell behandling såsom topikala kortikosteroider. Vid atopisk dermatit orsakar en överreaktion i hudens immunsystem inflammation i huden (klåda, rodnad, torrhet). Protopy förändrar den onormala immunreaktionen och lindrar inflammationen och klådan i huden.

#### 2. INNAN DU ANVÄNDER PROTOPY

##### Använd inte Protopy

- Om du är allergisk (överkänslig) mot takrolimus eller något av övriga innehållsämnen i Protopy eller mot makrolidantibiotika (t. ex. azitromycin, klaritromycin, erytromycin).

##### Var särskilt försiktig med Protopy

- Protopy salva är inte godkänd för användning till barn under 2 års ålder. Därför bör det inte användas till denna åldersgrupp. Konsultera er läkare.
- Säkerheten vid långtidsbehandling med Protopy är okänd. Ett mycket litet antal människor som använt Protopy salva har haft maligniteter (t. ex. i huden eller lymfom), men inget samband har påvisats.
- Om du har infekterade hudskador. Använd inte salvan på infekterade hudskador.
- Om du har leversvikt, rådgör med din läkare innan du använder Protopy.
- Tala också med din läkare innan du använder Protopy om du har någon hudmalignitet (tumör) eller om du har ett försvagat immunsystem, oavsett orsak.
- Om du har en ärftlig barriärsjukdom i huden såsom Nethertons syndrom, eller om du har exfoliativ dermatit (inflammatorisk rodnad och fjällning över hela kroppen), rådgör med din läkare innan du använder Protopy.
- Informera din läkare om du har svullna lymfkörtlar vid behandlingens början. Om dina lymfkörtlar svullnar under behandlingen med Protopy skall du rådgöra med din läkare.
- Innan du låter vaccinera dig, tala om för läkaren att du använder Protopy. Vaccinationer bör inte ges under behandling och under viss tid efter behandling med Protopy. För levande, försvagade

- vacciner (t. ex. mässling, påssjuka, röda hund eller oralt poliovaccin) är tiden man bör vänta 28 dagar, för inaktiverade vacciner (t. ex. stelkramp, difteri, kikhosta eller influensavaccin) 14 dagar.
- Undvik att exponera huden för solljus eller artificiellt solljus (såsom solarier) under lång tid. Om du tillbringar tid utomhus efter att ha använt Protopy, ska du använda ett solskyddsmedel och ta på kläder som sitter löst och som skyddar huden mot solen. Rådgör dessutom med din läkare om andra lämpliga solskyddsmetoder. Om du ordineras ljusterapi, tala om för din läkare att du använder Protopy eftersom samtidig användning av Protopy och ljusterapi inte rekommenderas.
  - Undvik kontakt med ögonen eller slemhinnor (insidan av näsan och munnen).

### **Intag eller användning av andra läkemedel och kosmetika**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

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

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

Innan du låter vaccinera dig, tala om för din läkare att du använder Protopy (se ”Var särskilt försiktig med Protopy”).

### **Användning av Protopy med mat och dryck**

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

### **Graviditet och amning**

Använd inte Protopy om du är gravid eller om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

## **3. HUR DU ANVÄNDER PROTOPY**

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

Applicera Protopy i ett tunt lager på de berörda områdena av huden.

Protopy kan användas på de flesta delarna av kroppen, inklusive ansiktet, halsen, armbågs- och knäveckan.

Undvik att använda salvan inuti näsan eller munnen eller i ögonen. Om salvan hamnar på något av dessa områden skall den torkas bort noggrant och/eller sköljas bort med vatten.

Täck inte den behandlade huden med bandage eller omslag.

Tvätta händerna när du använt Protopy om inte händerna också skall behandlas.

Innan du använder Protopy efter bad eller dusch, se till att huden är helt torr.

För vuxna patienter (16 år och äldre) finns det två styrkor av Protopy (Protopy 0,03% och Protopy 0,1% salva). Din läkare bestämmer vilken styrka som lämpar sig bäst för dig. Behandlingen påbörjas vanligen med Protopy 0,1% salva två gånger dagligen, en gång på morgonen och en gång på kvällen tills eksemet är läkt. Om symtomen återkommer bör man börja behandla igen med

Protopy 0,1% två gånger dagligen. Beroende på effekten på ditt eksem bestämmer läkaren om du kan använda salvan mindre ofta eller om den lägre styrkan, Protopy 0,03% salva, kan användas.

Behandla varje påverkat område av huden tills eksemet är borta. Förbättring ses vanligen inom en vecka. Om du inte ser förbättring inom två veckor, rådgör med din läkare om andra möjliga behandlingar. Behandlingen med Protopy kan upprepas om symtomen återkommer.

#### **Om du råkar svälja salva**

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

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

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

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

### **4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

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

Ungefär hälften av patienterna som använder Protopy upplever någon typ av hudirritation där de har använt salvan. En brännande känsla och klåda är mycket vanligt (< 10%). Dessa symtom är vanligen lätta till medelsvåra och försvinner normalt inom en vecka vid användning av Protopy. Andra vanliga biverkningar (> 1%) är rodnad, värmekänsla, smärta, ökad känslighet i huden (speciellt för värme och kyla), stickningar i huden, hudutslag, follikulit (inflammation eller infektion i hårsäckar) och herpesvirusinfektioner (t. ex. munsår, allmänna herpes simplex-infektioner). Rodnad i ansiktet och hudirritation efter att man druckit alkohol är också vanligt. Akne är en mindre vanlig biverkning. Även rosacea och rosacea-liknande dermatit har rapporterats. Efter marknadsföring har ett mycket litet antal människor som använt Protopy salva haft maligniteter (t. ex. i huden eller lymfom), men samband med behandling med Protopy salva har varken kunnat påvisas eller motbevisas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **5. HUR PROTOPY SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på tuben och på kartongen efter ”Utg. Dat:”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är takrolimusmonohydrat.  
1 g Protopy 0,1% salva innehåller 1,0 mg takrolimus (som takrolimusmonohydrat).
- Övriga innehållsämnen är vitt vaselin, flytande paraffin, propylenkarbonat, vitt vax och fast paraffin.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

**Innehavare av godkännandet för försäljning:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Tyskland.

**Tillverkare:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Irland.

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

### België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch  
Erasmus Park/Parc Erasme  
Square Marie Curie 50  
B-1070 Brüssel/Bruxelles  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 (0)2 5580737

### България

Астелас Фарма Юръп Б.В./ЕВАГ  
ул. „Бигла” 6  
София 1407  
Тел.: + 359 2 862 53 72

### Magyarország

Astellas Pharma Kft.  
Kelenhegyi út 43  
H-1118 Budapest  
Tel.: +36 (06)1 3614673

### Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.  
Meteor Centre Office Park  
Sokolovská 100/94  
CZ-18600 Praha 8  
Tel: +420 236 080300

### Malta

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Germanja  
Tel: +49 (0)89 454406

### Danmark

Astellas Pharma a/s  
Naverland 4  
DK-2600 Glostrup  
Tlf: +45 43 430355

### Nederland

Astellas Pharma B.V.  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW Leiderdorp  
Tel: +31 (0)71 5455745

### Deutschland

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 61  
D-81673 München  
Tel: +49 (0)89 454401

### Norge

Astellas Pharma  
Solbråveien 47  
N-1383 Asker  
Tlf: +47 6676 4600

**Eesti**

AS Sirowa Tallinn  
Salve 2c  
EE-11612 Tallinn  
Tel: +372 6 830700

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Paseo del Club Deportivo nº 1  
Bloque 14-2<sup>a</sup>  
E-28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid  
Tel: +34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
114 rue Victor Hugo  
F-92300 Levallois Perret  
Tél: +33 (0)1 55917500

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
25, The Courtyard  
Kilcarbery Business Park, Clondalkin  
IRL-Dublin 22  
Tel: +353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
IS-210 Garðabæ  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Via delle Industrie 1  
I-20061 Carugate (Milano)  
Tel: +39 (0)2 921381

**Κυπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
10° χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας  
GR-144 51, Μεταμόρφωση Αττικής  
Τηλ: + 30 210 2812640

**Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Linzer Straße 221/E02  
A-1140 Wien  
Tel: +43 (0)1 8772668

**Polska**

Astellas Pharma Sp.z o.o.  
ul. Poleczki 21  
PL-02-822 Warszawa  
Tel.: +48 (0) 225451 111

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Edifício Cinema  
Rua José Fontana, n.º1, 1º Andar  
P-2770-101 Paço de Arcos  
Tel: +351 21 4401320

**România**

Astellas Pharma International  
Detalii de contact pentru Romania  
Calea Bucurestilor 283  
Otopeni 075100 - RO  
Tel: +40 350 37 42

**Slovenija**

Pharmaswiss d.o.o.  
Wolfova 1  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 2364700

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka  
Záborského 29  
SK-831 03 Bratislava  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Algol Pharma Oy  
PL 13  
FIN-02611 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 9 50991

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Haraldsgatan 5  
S-41314 Göteborg  
Tel: +46 (0)31 7416160

**Latvija**

AS Sirowa Riga  
Katrinas dambis 16  
Riga, LV-1045  
Tel: +371 7 098 250

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Lovett House  
Lovett Road, Staines  
Middlesex, TW18 3AZ-UK  
Tel: +44 (0) 1784 419615

**Lietuva**

UAB Sirowa Vilnius  
Švitrigailos g. 11b  
LT-03228 Vilnius  
Tel. +370 (5) 2394155

**Denna bipacksedeln godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på EMEAs hemsida <http://www.emea.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning