BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protopic 0,03% zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g Protopic 0,03% zalf bevat 0,3 mg tacrolimus als tacrolimus monohydraat (0,03%).

Hulpstof met bekend effect
Butylhydroxytolueen (E321) 15 microgram/g zalf

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf

Een wit tot licht gele zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Protopic 0,03% zalf is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

Behandeling van flares
Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze behandelingen niet verdragen.

Kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar)
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden.

Onderhoudsbehandeling
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Protopic dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

Protopic is verkrijgbaar in twee sterktes, Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf.

Dosering

Behandeling van flares
Protopic kan voor kortdurende en intermitterende langdurige behandeling worden gebruikt. De behandeling mag niet continu zijn op een langetermijnbasis.

De behandeling met Protopic dient te worden gestart zodra de eerste klachten en symptomen verschijnen. Alle aangetaste huidgebieden dienen met Protopic te worden behandeld totdat de laesies verdwenen zijn, bijna verdwenen zijn of de huid nog licht aangetast is. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor de onderhoudsbehandeling (zie hieronder). Bij de eerste tekenen van recidivering (flares) van de ziektesymptomen dient opnieuw met de behandeling te worden gestart.

Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Bij aanvang van de behandeling dient men Protopic 0,1% tweemaal daags aan te brengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesie verdwenen is. Als de symptomen weer optreden, hervat men de behandeling met Protopic 0,1% tweemaal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat, de frequentie van aanbrengen te verminderen of de Protopic zalf met lagere sterkte (0,03%) te gebruiken.

In het algemeen wordt binnen een week na aanvang van de behandeling verbetering gezien. Als na twee weken behandelen geen tekenen van verbetering te zien zijn, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd. Uit de beschikbare klinische ervaring met deze populatie is echter niet gebleken dat voor deze patiënten een aangepaste dosis nodig is.

Pediatrische patiënten
Bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) moet de Protopic zalf met lagere sterkte (0,03%) worden gebruikt.
Bij aanvang van de behandeling dient de zalf tweemaal daags te worden aangebracht gedurende maximaal 3 weken. Daarna dient de frequentie van toediening te worden verminderd tot eenmaal daags tot de laesie verdwenen is (zie rubriek 4.4).

Protopic zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

<u>Onderhoudsbehandeling</u>
Patiënten die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast) komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling.

Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Volwassen patiënten dienen Protopic 0,1% zalf te gebruiken.
Ter preventie van progressie tot recidivering dient Protopic zalf tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van Protopic zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten.

Na 12 maanden behandeling dient de klinische conditie van de patiënt opnieuw te worden beoordeeld door de arts en dient de arts een beslissing te nemen over het voortzetten van de onderhoudsbehandeling in de wetenschap dat veiligheidsgegevens over een onderhoudsbehandeling van langer dan 12 maanden ontbreken.

Als er tekenen van recidivering (flares) zichtbaar zijn, dient behandeling met Protopic zalf tweemaal daags te worden hervat (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Pediatrische patiënten
Kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) dienen de minder sterke Protopic 0,03% zalf te gebruiken.
Ter preventie van progressie tot recidivering dient Protopic zalf tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van Protopic zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten.
Bij kinderen dient bij de beoordeling van de klinische conditie na 12 maanden behandeling het opschorten van de behandeling als mogelijkheid overwogen te worden om de noodzaak van het voortzetten van deze vorm van behandeling vast te kunnen stellen en het ziekteverloop te evalueren.

Protopic zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening
Protopic zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid of huidgebieden die vaak worden aangetast. Protopic zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden, inclusief het gelaat, de hals en de gewrichtsholten, maar niet op de slijmvliezen. Protopic zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht omdat deze toedieningswijze nog niet bij patiënten is onderzocht (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, macroliden in het algemeen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende het gebruik van Protopic zalf dient men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum te beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) te vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten te adviseren zich goed tegen zonlicht te beschermen, bijv. door het beperken van blootstelling aan de zon, het gebruik van een zonnebrandmiddel en het bedekken van de huid met beschermende kleding. Protopic zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies. De ontwikkeling van elke nieuwe verandering, anders dan het al eerder vastgestelde eczeem, in een behandeld gebied moet door een arts beoordeeld worden.

Het gebruik van tacrolimuszalf wordt niet aanbevolen bij patiënten met een huidbarrière defect, zoals het syndroom van Netherton, lamellaire ichthyosis, gegeneraliseerde erythrodermie, pyoderma gangrenosum of cutane graft- versus-host aandoening. Deze huidaandoeningen kunnen de systemische absorptie van tacrolimus verhogen. Postmarketinggevallen van een verhoogd tacrolimusgehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten met deze huidaandoeningen. Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt aangebracht bij patiënten met een groot aangetast huidoppervlak, met name bij kinderen (zie rubriek 4.2). Patiënten, in het bijzonder pediatrische patiënten, dienen tijdens de behandeling met Protopic continu te worden geëvalueerd om de respons op de behandeling en de noodzaak van het voortzetten van de behandeling vast te kunnen stellen. Na 12 maanden behandeling dient het opschorten van de Protopic behandeling in pediatrische patiënten als onderdeel van deze evaluatie overwogen te worden (zie rubriek 4.2). Het effect van behandeling met Protopic zalf op het zich ontwikkelende immuunsysteem van kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.1).

Het werkzame bestanddeel van Protopic is tacrolimus, een calcineurineremmer. Bij transplantatiepatiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met

Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen en de rol van lokale immunosuppressie is onbekend.
Op basis van de resultaten van langetermijnonderzoeken en ervaring is een verband tussen behandeling met Protopic zalf en het ontstaan van maligniteiten niet bevestigd, maar definitieve conclusies kunnen niet worden getrokken. Aanbevolen wordt om tacrolimuszalf te gebruiken met de laagste sterkte en de laagste frequentie gedurende de kortste tijd die nodig is, op basis van de evaluatie van de klinische toestand door de arts (zie rubriek 4.2).

Lymfadenopathie werd soms (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties (huid, ademhalingsstelsel, tand) en losten zich op met aangepaste antibioticatherapie. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. In geval van hardnekkige lymfadenopathie moet de ethiologie ervan onderzocht worden. In de afwezigheid van een duidelijke ethiologie van de lymfadenopathie of in de aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met Protopic overwogen worden. Patiënten die tijdens de behandeling lymfadenopathie ontwikkelen, dienen te worden gevolgd om er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt.

Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De werkzaamheid en veiligheid van Protopic zalf in de behandeling van klinisch geïnfecteerde atopische dermatitis werd niet onderzocht. Klinische infecties op de te behandelen plaatsen moeten zijn geheeld vooraleer de behandeling met Protopic zalf wordt gestart. De behandeling met Protopic gaat samen met een verhoogd risico op folliculitis en virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi) (zie rubriek 4.8). In de aanwezigheid van deze infecties dient de verhouding tussen risico's en voordelen die samenhangen met het gebruik van Protopic beoordeeld te worden.

Emollientia mogen niet op dezelfde plek worden aangebracht binnen de 2 uur vóór of na het aanbrengen van Protopic zalf. Gelijktijdig gebruik van andere topische middelen werd niet onderzocht. Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van systemische steroïden of immunosuppressiva.

Vermijd contact met de ogen en de slijmvliezen. Indien het product per ongeluk toch hiermee in aanraking komt, dient de zalf grondig te worden weggeveegd en/of met water te worden weggespoeld.

Het gebruik van Protopic zalf onder occlusief verband is niet onderzocht in patiënten. Occlusieve verbanden worden niet aanbevolen.

Zoals met alle topische geneesmiddelen dienen patiënten hun handen te wassen na het aanbrengen tenzij uiteraard de handen zelf behandeld worden.

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever en alhoewel bloedspiegels laag zijn bij topische therapie, dient de zalf met de nodige voorzichtigheid te worden aangewend bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 5.2).

<u>Waarschuwing betreffende hulpstoffen</u>
Protopic zalf bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof, dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en de slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele op topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies met tacrolimuszalf zijn niet uitgevoerd.

Tacrolimus wordt niet gemetaboliseerd in de humane huid, hetgeen wijst op de afwezigheid van percutane interacties die het metabolisme van tacrolimus kunnen beïnvloeden.

Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt door het lever-Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd. De systemische blootstelling door topische applicatie van tacrolimuszalf is laag (< 1,0 ng/ml) en het is niet waarschijnlijk dat deze wordt beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van stoffen met bekende inhiberende werking op CYP3A4. Nochtans kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van bekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erythromycine, itraconazole, ketoconazole en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erytrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Pediatrische patiënten
Er is een onderzoek naar interacties met eiwitconjugaatvaccin tegen *neisseria meningitidis* serogroep C uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 11 jaar. Daarbij werden geen gevolgen vastgesteld voor de onmiddellijke respons op vaccinatie, de ontwikkeling van het immuungeheugen of humorale en door cellen ondersteunde immuniteit (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit na systemische toediening gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Protopic zalf dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Gegevens bij de mens tonen aan dat tacrolimus na systemische toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alhoewel klinische gegevens hebben aangetoond dat systemische blootstelling na aanbrengen van tacrolimuszalf laag is, wordt het geven van borstvoeding gedurende de behandeling met Protopic zalf niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Protopic zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken kreeg ongeveer 50% van de patiënten een of andere vorm van huidirritatie op de plaats van aanbrengen. Een branderig gevoel en pruritus kwamen zeer vaak voor, waren gewoonlijk mild tot matig in ernst en hadden de neiging binnen de week na de start van de behandeling te verdwijnen. Erytheem was een vaak voorkomende huidirritatie-bijwerking. Ook warmtegevoel, pijn, paresthesie en uitslag op de plaats waar de zalf werd aangebracht kwamen vaak voor.
Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van alcoholhoudende dranken) was vaak voorkomend.
Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben voor folliculitis, acne en virale herpes infecties.

Bijwerkingen die vermoedelijk verband houden met de behandeling worden hieronder opgelijst per orgaanklasse. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ Orgaanklasse	Zeer vaak ≥1/10	Vaak ≥1/100, <1/10	Soms ≥1/1.000, <1/100	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Lokale huidinfectie ongeacht specifieke etiologie met inbegrip van, maar niet beperkt tot: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, virale herpes infectie, varicelliforme eruptie van Kaposi*		Oftalmische herpesinfectie*
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Alcoholintolerantie (rood worden van het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank)		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, branderig gevoel)		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus	Acne*	Rosacea* Lentigo*
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Op de plaats van aanbrengen: branderig gevoel, pruritus	Op de plaats van aanbrengen: warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, paresthesie, uitslag		Op de plaats van aanbrengen: oedeem*
Onderzoeken				Verhoogd gehalte van geneesmiddel* (zie rubriek 4.4)

*De bijwerking is gerapporteerd gedurende postmarketingervaring

Onderhoudsbehandeling
In een onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (behandeling van tweemaal per week) bij volwassenen en kinderen met matige of ernstige atopische dermatitis werden de volgende bijwerkingen gevonden die vaker voorkwamen dan in de controle groep: impetigo op de plaats van aanbrengen (7,7% bij kinderen) en infecties op de plaats van aanbrengen (6,4% bij kinderen en 6,3% bij volwassenen).

Pediatrische patiënten
De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen zoals deze gemeld zijn bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Overdosering bij topische toediening is niet waarschijnlijk.
Indien het product wordt ingenomen, kunnen algemeen ondersteunende maatregelen aangewezen zijn. Hiertoe kunnen het bewaken van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand behoren. Opwekken van braken of maagspoeling is gezien de aard van het zalfvehiculum niet aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen dermatitis, met uitzondering van corticosteroïden, ATC-code: D11AH01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Het werkingsmechanisme van tacrolimus in atopische dermatitis is niet volledig bekend. Terwijl het volgende werd geobserveerd, is de klinische significantie van deze observaties in atopische dermatitis niet bekend.
Via zijn bindingen met een specifiek cytoplasmatisch immunofiline (FKBP12) remt tacrolimus de calcium-afhankelijke signaaltransductie-paden in T cellen, waarbij de transcriptie en synthese van IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 en andere cytokinen zoals GM-CSF, TNF-α en IFN-γ wordt verhinderd. *In vitro*, in Langerhanscellen geïsoleerd uit normale humane huid, vermindert tacrolimus de stimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Het werd ook aangetoond dat tacrolimus de vrijzetting van onstekingsmediatoren van de mastcellen in de huid, basofielen en eosinofielen inhibeert.
In dieren onderdrukte tacrolimuszalf ontstekingsreacties in experimentele en spontane dermatitis-modellen die op humane atopische dermatitis lijken. Tacrolimuszalf deed de huiddikte niet afnemen en veroorzaakte ook geen huidatrofie in dieren.
Bij patiënten met atopische dermatitis ging de verbetering van de huidlaesies gedurende de behandeling met tacrolimuszalf gepaard met een verminderde Fc receptor expressie op Langerhanscellen en een vermindering van hun hyperstimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Tacrolimuszalf heeft geen invloed op de collageensynthese bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid en veiligheid van Protopic werden geëvalueerd bij meer dan 18.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalf in fase I tot fase III klinische studies. Hieronder worden gegevens getoond afkomstig van zes grote studies.

In een zes maanden durende, in meerdere onderzoekscentra uitgevoerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie, werd tacrolimuszalf 0,1% 2 maal daags aangebracht op volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis en vergeleken met een op topicaal corticosteroïden gebaseerd regime (0,1% hydrocortisonbutyraatzalf op romp en ledematen, 1% hydrocortisonacetaatzalf op gezicht en nek). Het primaire eindpunt was de respons na 3 maanden, omschreven als het aandeel patiënten met minstens 60% verbetering van de mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) in de periode tussen start van de therapie en na 3 maanden. De respons van de met 0,1% tacrolimuszalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïden zalf behandelde groep (50,8%; p<0,001; zie Tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de 3 maands resultaten.

Tabel 1: Werkzaamheid na 3 maanden

	Topicaal toegediend corticosteroïde§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
≥ 60% verbetering van mEASI (primaire eindpunt)§§	50,8%	71,6%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	28,5%	47,7%

§ Topicaal toegediend corticosteroïde = 0,1% hydrocortison butyraat op romp en extremiteiten, 1% hydrocortison acetaat op gezicht en nek
§§ hogere waarden = grotere verbetering

De incidentie en de aard van de meeste bijwerkingen was vergelijkbaar voor de twee behandelingsgroepen. Branderig gevoel van de huid, herpes simplex, alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank), huidtinteling, hyperesthesie, acne en fungale dermatitis kwamen vaker voor in de met tacrolimus behandelde groep. Tijdens de studie werden er in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de tweede studie kregen kinderen van 2 tot en met 15 jaar met matige tot ernstige atopisch dermatitis een 2 maal daags aan te brengen, drie weken durende behandeling met 0,03% tacrolimuszalf, 0,1% tacrolimuszalf of 1% hydrocortisonacetaat zalf. Het primaire eindpunt was het gemiddelde gebied onder de curve (AUC) van de mEASI voor de hele behandelingsduur, uitgedrukt als percentage van de baseline. De resultaten van deze in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie toonden aan dat tacrolimuszalf 0,03% en 0,1% significant effectiever is (p<0,001 voor beide concentraties) dan 1% hydrocortisonacetaat zalf (zie Tabel 2).

Tabel 2: Werkzaamheid na 3 weken behandeling

	Hydrocortisonacetaat 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediaan mEASI uitgedrukt als percentage van de baseline gemiddelde AUC (primaire eindpunt)§	64,0%	44,8%	39,8%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	15,7%	38,5%	48,4%

§ lagere waarden = grotere verbetering

De incidentie van lokaal branderig huidgevoel lag hoger in de groepen behandeld met tacrolimus dan in de hydrocortison groep. Pruritus nam in de tacrolimus groepen af in de tijd maar niet in de hydrocortison groep. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

De doelstelling van de derde, in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie bestond uit de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van tacrolimuszalf 0,03% één of tweemaal daags aangebracht, in vergelijking met 2 maal daags aanbrengen van 1% hydrocortisonacetaat zalf bij kinderen met matige tot ernstige atopische dermatitis. De behandelingsduur bedroeg maximaal 3 weken.

Tabel 3: Werkzaamheid na 3 weken behandeling

	Hydrocortison acetaat 1% 2 x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,03% 1x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,03% 2x/dag (N=210)
Mediaan mEASI afname percentage (primair eindpunt)§	47,2%	70,0%	78,7%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	13,6%	27,8%	36,7%

§ hogere waarden = grotere verbetering

Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de procentuele daling van mEASI van baseline tot het einde van de behandeling. Een statistisch significante grotere verbetering werd aangetoond voor de behandeling met 1 of 2 maal daags aangebrachte 0,03% tacrolimuszalf in vergelijking met 2 maal daags aangebrachte hydrocortisonacetaat zalf (p<0,001 voor beide tacrolimus armen). De behandeling 2 maal daags 0,03% tacrolimuszalf was effectiever dan 1 maal daags aanbrengen (zie Tabel 3). De incidentie van lokaal branderige huid was hoger in de behandelingsgroepen met tacrolimus dan in de

hydrocortison groep. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de vierde studie kregen ongeveer 800 patiënten van 2 jaar of ouder, intermitterend of continu, 0,1% tacrolimuszalf in een open-label lange termijn veiligheidsstudie waarvan de duur van de behandeling opliep tot 4 jaar, en waarvan 300 patiënten ten minste 3 jaar en 79 patiënten ten minste 42 maanden werden behandeld. Alle patiënten hadden, ongeacht hun leeftijd, op alle opeenvolgende meetpunten een verbetering van hun atopische dermatitis, gebaseerd op veranderingen t.o.v. baseline in de EASI score en aangetast lichaamsoppervlak. Bovendien werd er geen afname van de werkzaamheid tijdens de duur van de klinische studie vastgesteld. De totale incidentie van bijwerkingen voor alle patiënten, ongeacht de leeftijd, daalde naarmate de studie in tijd vorderde. De drie meest voorkomende bijwerkingen waren op griep gelijkende symptomen (griep, verkoudheid, influenza, bovenste luchtweginfecties, etc.), pruritus en branderig gevoel van de huid. Er werden tijdens deze lange termijnstudie geen bijwerkingen waargenomen die niet eerder vermeld werden in voorafgaande en/of korte termijn studies.

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf bij de onderhoudsbehandeling van milde tot ernstige atopische dermatitis werden beoordeeld bij 524 patiënten in twee multicenter fase-III-trials met gelijk design: één studie met volwassen patiënten (≥ 16 jaar) en één studie met pediatrische patiënten (2 tot 15 jaar). In beide studies begonnen patiënten met actieve ziekte aan een open-label periode waarin de laesies gedurende maximaal 6 weken tweemaal daags met tacrolimuszalf werden behandeld totdat verbetering van de atopische dermatitis een vooraf gedefinieerde score bereikte (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, d.w.z. vrij of vrijwel vrij van klachten of milde klachten). Daarna gingen de patiënten verder in een dubbelblinde periode van ziektebeheersing (ZBP) van maximaal 12 maanden. De patiënten kregen na randomisatie tweemaal per week (op maandag en donderdag) eenmaal daags tacrolimuszalf (0,1% voor volwassenen, 0,03% voor kinderen) of eenmaal daags een neutrale basis. Als de ziekte recidiveerde, kregen de patiënten gedurende maximaal 6 weken een open-label behandeling van tweemaal daags tacrolimuszalf totdat de IGA-score van ≤ 2 wederom bereikt was.
Het primaire eindpunt in beide studies was het aantal ziekte-exacerbaties tijdens de ZBP waarvoor een 'substantiële therapeutische interventie' nodig was, gedefinieerd als een exacerbatie met een IGA-score van 3 tot 5 (d.w.z. matige, ernstige en zeer ernstige ziekte) op de eerste dag van de recidivering welke langer dan 7 dagen moest worden behandeld. In een gepoolde patiëntenpopulatie met milde tot ernstige atopische dermatitis bleek uit beide studies dat behandeling met tacrolimuszalf tweemaal per week over een periode van 12 maanden significant voordeel opleverde wat betreft het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten. In een subanalyse van een gepoolde patiëntenpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis bleven de verschillen statistisch significant (zie Tabel 4). In deze studies werden geen bijwerkingen waargenomen waarvan niet al eerder melding was gemaakt.

Tabel 4: Werkzaamheid (subpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis)

	Volwassenen, ≥ 16 jaar		Kinderen, 2 tot 15 jaar	
	Tacrolimus 0,1% Tweemaal per week (n = 80)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (n = 73)	Tacrolimus 0,03% Tweemaal per week (n = 78)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (n = 75)
Mediaan aantal exacerbaties waarvoor een substantiële interventie nodig was, gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbaties bij wie een substantiële interventie nodig was)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie waarvoor een substantiële interventie nodig was	142 dagen	15 dagen	217 dagen	36 dagen
Mediaan aantal exacerbaties gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbatie-perioden)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie	123 dagen	14 dagen	146 dagen	17 dagen
Gemiddeld (SD) percentage dagen van exacerbatie-behandeling	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ ten gunste van tacrolimuszalf 0,1% (volwassenen) en 0,03% (kinderen) voor het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten

Er werd een zeven maanden durend, dubbelblind, gerandomiseerd parallelgroeponderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten (van 2 tot 11 jaar) met matige tot ernstige atopische dermatitis. De ene groep patiënten werd behandeld met Protopic 0,03% zalf (n=121) tweemaal daags gedurende 3 weken en daarna eenmaal daags tot aan genezing. In de controlegroep werden patiënten behandeld met 1% hydrocortisonacetaatzalf (HA) voor het gelaat en de nek en 0,1% hydrocortisonbutyraatzalf voor de romp en ledematen (n=111) tweemaal daags gedurende 2 weken en vervolgens HA tweemaal daags op alle aangetaste plaatsen. Tijdens deze periode ontvingen alle patiënten en controlepatiënten (n=44) een primaire immunisatie en werden zij opnieuw getest met een eiwitconjugaatvaccin tegen neisseria meningitidis serogroep C.
Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de respons op vaccinatie, gedefinieerd als het percentage patiënten met een serum bactericide antilichaam (SBA)-titer ≥ 8 tijdens het bezoek in week 5. Uit de analyse van de respons in week 5 bleek dat de behandelingsgroepen gelijkwaardig waren (hydrocortison 98,3%, tacrolimuszalf 95,4%; 7-11 jaar: 100% in beide groepen). De resultaten in de controlegroep waren vergelijkbaar.
De primaire respons op vaccinatie was niet aangetast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit klinische gegevens is gebleken dat concentraties van tacrolimus in de systemische circulatie na topische toediening laag zijn en, zo meetbaar, van voorbijgaande aard.

Absorptie
Uit gegevens van gezonde vrijwilligers bleek dat volgend op eenmalige of herhaalde topische toediening van tacrolimuszalf er weinig of geen systemische blootstelling aan tacrolimus is.

De beoogde dalconcentraties voor systemische immunosuppressie met orale tacrolimus zijn bij transplantatiepatiënten 5-20 ng/ml. De meeste atopische dermatitis-patiënten (volwassenen en kinderen) die behandeld werden met eenmalige of herhaalde toedieningen van tacrolimuszalf (0,03-0,1%), en kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden behandeld met tacrolimuszalf (0,03%), hadden bloedconcentraties van minder dan 1,0 ng/ml. Bloedconcentraties van meer dan 1,0 ng/ml waren, indien ze al waargenomen werden, van voorbijgaande aard. Systemische blootstelling neemt

toe in functie van de grootte van de behandelde zones. Anderzijds nemen zowel de mate als de snelheid van topische absorptie van tacrolimus af naarmate de huid heelt. Bij zowel volwassenen als kinderen met een gemiddeld behandeld lichaamsoppervlak van 50%, is de systemische blootstelling (d.i. AUC) van tacrolimus uit Protopic zalf ongeveer 30 maal lager dan deze die gezien wordt bij orale immunosuppressieve dosissen bij lever- en niertransplantatiepatiënten. De laagste tacrolimus-bloedconcentratie waarbij systemische effecten kunnen worden waargenomen is niet bekend.
Er was geen aanwijzing voor systemische accumulatie van tacrolimus in patiënten (volwassenen en kinderen) die gedurende langere perioden (tot 1 jaar) werden behandeld met tacrolimuszalf.

Distributie
Aangezien de systemische blootstelling met tacrolimuszalf laag is, wordt de hoge binding van tacrolimus aan de plasma-eiwitten (> 98,8%) als niet klinisch relevant beschouwd.
Na lokaal aanbrengen van tacrolimuszalf, wordt tacrolimus selectief in de huid opgenomen zodat er minimale systemische blootstelling is.

Biotransformatie
Het metabolisme van tacrolimus door de menselijke huid was niet detecteerbaar. Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt sterk gemetaboliseerd in de lever via het CYP3A4.

Eliminatie
Bij intraveneuze toediening bleek tacrolimus een lage klaring te hebben.
De gemiddelde totale lichaamsklaring is ongeveer 2,25 l/h. De hepatische klaring van systemisch beschikbaar tacrolimus kan verminderd zijn bij patiënten met ernstige hepatische aandoeningen, of bij personen die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van het CYP3A4.
Na herhaalde topische applicatie van de zalf werd de gemiddelde halfwaardetijd van tacrolimus geschat op 75 uur bij volwassenen en 65 uur bij kinderen.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus na topische toepassing zijn vergelijkbaar met die die bij volwassenen zijn gemeld, met minimale systeemblootstelling en geen bewijs van accumulatie (zie hierboven).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening en lokale tolerantie
Herhaaldelijke, topische toediening van tacrolimuszalf of van de zalfbasis bij ratten, konijnen en dwergvarkens ging gepaard met kleine veranderingen van de huid waaronder erytheem, oedeem en papels.
Langdurige topische behandeling van ratten met tacrolimus gaf systemische toxiciteit waaronder veranderingen in de nieren, pancreas, ogen en zenuwstelsel. Deze wijzigingen werden veroorzaakt door de hoge systemische blootstelling van de knaagdieren die het gevolg was van de hoge transdermale absorptie van tacrolimus. Bij vrouwelijke dwergvarkens die werden blootgesteld aan hoge concentraties van de zalf (3%) werd als enige systemische wijziging een licht lagere gewichtstoename vastgesteld.
Konijnen bleken bijzonder gevoelig te zijn voor intraveneus toegediende tacrolimus; reversibele cardiotoxische effecten werden gezien.

Mutageniciteit
In vitro en *in vivo* testen konden geen aanwijzing geven voor een genotoxisch potentiaal van tacrolimus.

Carcinogeniciteit
Systemische carcinogeniciteitsstudies in muizen (18 maanden) en ratten (24 maanden) brachten geen carcinogeen potentiaal van tacrolimus aan het licht.

In een 24-maanden dermale carcinogeniciteitsstudie uitgevoerd op muizen met de 0,1% zalf, werden geen huidtumoren waargenomen. In dezelfde studie werd een verhoogde incidentie van lymfomen waargenomen in relatie tot hoge systemische blootstelling.
In een fotocarcinogeniciteitsstudie werden haarloze albinomuizen chronisch behandeld met tacrolimuszalf en UV-straling. De dieren behandeld met tacrolimuszalf toonden een statistisch significante reductie in tijd tot huidtumorenontwikkeling (plaveiselcelcarcinoom) en een toename van het aantal tumoren. Dit effect trad op bij de hogere concentraties van 0,3% en 1%. Het is momenteel niet bekend of dit relevant is voor mensen. Het is niet duidelijk of het effect van tacrolimus toe te schrijven is aan systemische immunosuppressie of aan een lokaal effect. Het risico voor de mens kan niet volledig worden uitgesloten aangezien de mogelijkheid voor het optreden van lokale immunosuppressie gedurende lange-termijn gebruik van tacrolimuszalf niet bekend is.

Reproductietoxiciteit
Embryo/foetale toxiciteit werd waargenomen bij ratten en konijnen maar enkel bij doses die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren. Een verminderde spermafunctie werd opgemerkt bij mannelijke ratten bij hoge subcutane tacrolimus doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witte zachte paraffine
Vloeibare paraffine
Propyleencarbonaat
Witte bijenwas
Harde paraffine
Butylhydroxytolueen (E321)
All-*rac*-α-tocopherol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Laminaat tube met een Low Density Polyethylene binnenlaag en voorzien van een witte polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 10 g, 30 g en 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 20 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protopic 0,1% zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g Protopic 0,1% zalf bevat 1,0 mg tacrolimus als tacrolimus monohydraat (0,1%).

Hulpstoffen met bekend effect
Butylhydroxytolueen (E321) 15 microgram/g zalf

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf

Een wit tot licht gele zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Protopic 0,1% zalf is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar).

Behandeling van flares
Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze behandelingen niet verdragen.

Onderhoudsbehandeling
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Protopic dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

Protopic is verkrijgbaar in twee sterktes, Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf.

Dosering

Behandeling van flares
Protopic kan voor kortdurende en intermitterende langdurige behandeling worden gebruikt. De behandeling mag niet continu zijn op een langetermijnbasis.
De behandeling met Protopic dient te worden gestart zodra de eerste klachten en symptomen verschijnen. Alle aangetaste huidgebieden dienen met Protopic te worden behandeld totdat de laesies verdwenen zijn, bijna verdwenen zijn of de huid nog licht aangetast is. Daarna wordt de patiënt geschikt geacht voor de onderhoudsbehandeling (zie hieronder). Bij de eerste tekenen van recidivering (flares) van de ziektesymptomen dient opnieuw met de behandeling te worden gestart.

Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Bij aanvang van de behandeling dient men Protopic 0,1% tweemaal daags aan te brengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesie verdwenen is. Als de symptomen weer optreden, hervat men de behandeling met Protopic 0,1% tweemaal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat, de frequentie van aanbrengen te verminderen of de Protopic zalf met lagere sterkte (0,03%) te gebruiken.

In het algemeen wordt binnen een week na aanvang van de behandeling verbetering gezien. Als na twee weken behandelen geen tekenen van verbetering te zien zijn, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd. Uit de beschikbare klinische ervaring met deze populatie is echter niet gebleken dat voor deze patiënten een aangepaste dosis nodig is.

Pediatrische patiënten
Bij kinderen in de leeftijd tussen 2 en 16 jaar mag alleen Protopic 0,03% zalf worden gebruikt. Protopic zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

Onderhoudsbehandeling
Patiënten die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast) komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling.

Volwassenen en adolescenten (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar) dienen Protopic 0,1% zalf te gebruiken. Ter preventie van progressie tot recidivering dient Protopic zalf tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen het aanbrengen van Protopic zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten.

Na 12 maanden behandeling dient de klinische conditie van de patiënt opnieuw te worden beoordeeld door de arts en dient de arts een beslissing te nemen over het voortzetten van de onderhoudsbehandeling in de wetenschap dat veiligheidsgegevens over een onderhoudsbehandeling van langer dan 12 maanden ontbreken.

Als er tekenen van recidivering (flares) zichtbaar zijn, dient behandeling met Protopic zalf tweemaal daags te worden hervat (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Pediatrische patiënten
Bij kinderen in de leeftijd tussen 2 en 16 jaar mag alleen Protopic 0,03% zalf worden gebruikt. Protopic zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening
Protopic zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid of huidgebieden die vaak worden aangetast. Protopic zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden, inclusief het gelaat, de hals en de gewrichtsholten, maar niet op de slijmvliezen. Protopic zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht omdat deze toedieningswijze nog niet bij patiënten is onderzocht (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, macroliden in het algemeen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende het gebruik van Protopic zalf dient men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum te beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) te vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten te adviseren zich goed tegen zonlicht te beschermen, bijv. door het beperken van blootstelling aan de zon, het gebruik van een zonnebrandmiddel en het bedekken van de huid met beschermende kleding. Protopic zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies. De ontwikkeling van elke nieuwe verandering, anders dan het al eerder vastgestelde eczeem, in een behandeld gebied moet door een arts beoordeeld worden.

Het gebruik van tacrolimuszalf wordt niet aanbevolen bij patiënten met een huidbarrière defect, zoals het syndroom van Netherton, lamellaire ichthyosis, gegeneraliseerde erythrodermie of, pyoderma gangrenosum cutane graft- versus-host aandoening. Deze huidaandoeningen kunnen de systemische absorptie van tacrolimus verhogen. Postmarketinggevallen van een verhoogd tacrolimusgehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten met deze huidaandoeningen. Protopic dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Protopic gedurende een langere periode wordt aangebracht bij patiënten met een groot aangetast huidoppervlak, met name bij kinderen (zie rubriek 4.2). Patiënten, in het bijzonder pediatrische patiënten, dienen tijdens de behandeling met Protopic continu te worden geëvalueerd om de respons op de behandeling en de noodzaak van het voortzetten van de behandeling vast te kunnen stellen. Na 12 maanden behandeling dient het opschorten van de Protopic behandeling in pediatrische patiënten als onderdeel van deze evaluatie overwogen te worden (zie rubriek 4.2).

Het werkzame bestanddeel van Protopic is tacrolimus, een calcineurineremmer. Bij transplantatiepatiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten. Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen en de rol van lokale immunosuppressie is onbekend.
Op basis van de resultaten van langetermijnonderzoeken en ervaring is een verband tussen behandeling met Protopic zalf en het ontstaan van maligniteiten niet bevestigd, maar definitieve conclusies kunnen niet worden getrokken. Aanbevolen wordt om tacrolimuszalf te gebruiken met de laagste sterkte en de laagste frequentie gedurende de kortste tijd die nodig is, op basis van de evaluatie van de klinische toestand door de arts (zie rubriek 4.2).

Lymfadenopathie werd soms (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties (huid, ademhalingsstelsel, tand) en losten zich op met aangepaste antibioticatherapie. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. In geval van hardnekkige lymfadenopathie moet de ethiologie ervan onderzocht worden. In de afwezigheid van een duidelijke ethiologie van de lymfadenopathie of in de aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met Protopic overwogen worden. Patiënten die tijdens de behandeling lymfadenopathie ontwikkelen, dienen te worden gevolgd om er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt.

Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De werkzaamheid en veiligheid van Protopic zalf in de behandeling van klinisch geïnfecteerde atopische dermatitis werd

niet onderzocht. Klinische infecties op de te behandelen plaatsen moeten zijn geheeld vooraleer de behandeling met Protopic zalf wordt gestart. De behandeling met Protopic gaat samen met een verhoogd risico op folliculitis en virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi) (zie rubriek 4.8). In de aanwezigheid van deze infecties dient de verhouding tussen risico's en voordelen die samenhangen met het gebruik van Protopic beoordeeld te worden.

Emollientia mogen niet op dezelfde plek worden aangebracht binnen de 2 uur vóór of na het aanbrengen van Protopic zalf. Gelijktijdig gebruik van andere topische middelen werd niet onderzocht. Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van systemische steroïden of immunosuppressiva.

Vermijd contact met de ogen en de slijmvliezen. Indien het product per ongeluk toch hiermee in aanraking komt, dient de zalf grondig te worden weggeveegd en/of met water te worden weggespoeld.

Het gebruik van Protopic zalf onder occlusief verband is niet onderzocht in patiënten. Occlusieve verbanden worden niet aanbevolen.

Zoals met alle topische geneesmiddelen dienen patiënten hun handen te wassen na het aanbrengen tenzij uiteraard de handen zelf behandeld worden.

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever en alhoewel bloedspiegels laag zijn bij topische therapie, dient de zalf met de nodige voorzichtigheid te worden aangewend bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 5.2).

Waarschuwing betreffende hulpstoffen
Protopic zalf bevat butylhydroxytolueen (E321) als hulpstof, dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en de slijmvliezen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele op topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies met tacrolimuszalf zijn niet uitgevoerd.

Tacrolimus wordt niet gemetaboliseerd in de humane huid, hetgeen wijst op de afwezigheid van percutane interacties die het metabolisme van tacrolimus kunnen beïnvloeden.

Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt door het lever-Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd. De systemische blootstelling door topische applicatie van tacrolimuszalf is laag (< 1,0 ng/ml) en het is niet waarschijnlijk dat deze wordt beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van stoffen met bekende inhiberende werking op CYP3A4. Nochtans kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van bekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erythromycine, itraconazole, ketoconazole en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erytrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Pediatrische patiënten
Er is een onderzoek naar interacties met eiwitconjugaatvaccin tegen *neisseria meningitidis* serogroep C uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 11 jaar. Daarbij werden geen gevolgen vastgesteld voor de onmiddellijke respons op vaccinatie, de ontwikkeling van het immuungeheugen of humorale en door cellen ondersteunde immuniteit (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit na systemische toediening gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Protopic zalf dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Gegevens bij de mens tonen aan dat tacrolimus na systemische toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alhoewel klinische gegevens hebben aangetoond dat systemische blootstelling na aanbrengen van tacrolimuszalf laag is, wordt het geven van borstvoeding gedurende de behandeling met Protopic zalf niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Protopic zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken kreeg ongeveer 50% van de patiënten een of andere vorm van huidirritatie op de plaats van aanbrengen. Een branderig gevoel en pruritus kwamen zeer vaak voor, waren gewoonlijk mild tot matig in ernst en hadden de neiging binnen de week na de start van de behandeling te verdwijnen. Erytheem was een vaak voorkomende huidirritatie-bijwerking. Ook warmtegevoel, pijn, paresthesie en uitslag op de plaats waar de zalf werd aangebracht kwamen vaak voor.
Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van alcoholhoudende dranken) was vaak voorkomend.
Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben voor folliculitis, acne en virale herpes infecties.

Bijwerkingen die vermoedelijk verband houden met de behandeling worden hieronder opgelijst per orgaanklasse. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/ Orgaanklasse	**Zeer vaak ≥1/10**	**Vaak ≥1/100, <1/10**	**Soms ≥1/1.000, <1/100**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen		Lokale huidinfectie ongeacht specifieke etiologie met inbegrip van, maar niet beperkt tot: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, virale herpes infectie, varicelliforme eruptie van Kaposi*		Oftalmische herpesinfectie*
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Alcoholintolerantie (rood worden van het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank)		
Zenuwstelsel-aandoeningen		Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, branderig gevoel)		

Huid- en onderhuid-aandoeningen		Pruritus	Acne*	Rosacea* Lentigo*
Algemene aandoeningen en toedienings-plaatsstoornissen	Op de plaats van aanbrengen: branderig gevoel, pruritus	Op de plaats van aanbrengen: warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, paresthesie, uitslag		Op de plaats van aanbrengen: oedeem*
Onderzoeken				Verhoogd gehalte van geneesmiddel* (zie rubriek 4.4)

*De bijwerking is gerapporteerd gedurende postmarketingervaring

Onderhoudsbehandeling
In een onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (behandeling van tweemaal per week) bij volwassenen en kinderen met matige of ernstige atopische dermatitis werden de volgende bijwerkingen gevonden die vaker voorkwamen dan in de controle groep: impetigo op de plaats van aanbrengen (7,7% bij kinderen) en infecties op de plaats van aanbrengen (6,4% bij kinderen en 6,3% bij volwassenen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Overdosering bij topische toediening is niet waarschijnlijk.
Indien het product wordt ingenomen, kunnen algemeen ondersteunende maatregelen aangewezen zijn. Hiertoe kunnen het bewaken van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand behoren. Opwekken van braken of maagspoeling is gezien de aard van het zalfvehiculum niet aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen dermatitis, met uitzondering van corticosteroïden, ATC-code: D11AH01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Het werkingsmechanisme van tacrolimus in atopische dermatitis is niet volledig bekend. Terwijl het volgende werd geobserveerd, is de klinische significantie van deze observaties in atopische dermatitis niet bekend.
Via zijn bindingen met een specifiek cytoplasmatisch immunofiline (FKBP12) remt tacrolimus de calcium-afhankelijke signaaltransductie-paden in T cellen, waarbij de transcriptie en synthese van IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 en andere cytokinen zoals GM-CSF, TNF-α en IFN-γ wordt verhinderd. *In vitro*, in Langerhanscellen geïsoleerd uit normale humane huid, vermindert tacrolimus de stimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Het werd ook aangetoond dat tacrolimus de vrijzetting van onstekingsmediatoren van de mastcellen in de huid, basofielen en eosinofielen inhibeert.
In dieren onderdrukte tacrolimuszalf ontstekingsreacties in experimentele en spontane dermatitis-modellen die op humane atopische dermatitis lijken. Tacrolimuszalf deed de huiddikte niet afnemen en veroorzaakte ook geen huidatrofie in dieren.

Bij patiënten met atopische dermatitis ging de verbetering van de huidlaesies gedurende de behandeling met tacrolimuszalf gepaard met een verminderde Fc receptor expressie op Langerhanscellen en een vermindering van hun hyperstimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Tacrolimuszalf heeft geen invloed op de collageensynthese bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid en veiligheid van Protopic werden geëvalueerd bij meer dan 18.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalf in fase I tot fase III klinische studies. Hieronder worden gegevens getoond afkomstig van zes grote studies.

In een zes maanden durende, in meerdere onderzoekscentra uitgevoerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie, werd tacrolimuszalf 0,1% 2 maal daags aangebracht op volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis en vergeleken met een op topicaal corticosteroïden gebaseerd regime (0,1% hydrocortisonbutyraatzalf op romp en ledematen, 1% hydrocortisonacetaatzalf op gezicht en nek). Het primaire eindpunt was de respons na 3 maanden, omschreven als het aandeel patiënten met minstens 60% verbetering van de mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) in de periode tussen start van de therapie en na 3 maanden. De respons van de met 0,1% tacrolimuszalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïden zalf behandelde groep (50,8%; p<0,001; zie Tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de 3 maands resultaten.

Tabel 1: Werkzaamheid na 3 maanden

	Topicaal toegediend corticosteroïde§ (N=485)	Tacrolimus 0,1% (N=487)
≥ 60% verbetering van mEASI (primaire eindpunt)§§	50,8%	71,6%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	28,5%	47,7%

§ Topicaal toegediend corticosteroïde = 0,1% hydrocortison butyraat op romp en extremiteiten, 1% hydrocortison acetaat op gezicht en nek
§§ hogere waarden = grotere verbetering

De incidentie en de aard van de meeste bijwerkingen was vergelijkbaar voor de twee behandelingsgroepen. Branderig gevoel van de huid, herpes simplex, alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank), huidtinteling, hyperesthesie, acne en fungale dermatitis kwamen vaker voor in de met tacrolimus behandelde groep. Tijdens de studie werden er in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de tweede studie kregen kinderen van 2 tot en met 15 jaar met matige tot ernstige atopisch dermatitis een 2 maal daags aan te brengen, drie weken durende behandeling met 0,03% tacrolimuszalf, 0,1% tacrolimuszalf of 1% hydrocortisonacetaat zalf. Het primaire eindpunt was het gemiddelde gebied onder de curve (AUC) van de mEASI voor de hele behandelingsduur, uitgedrukt als percentage van de baseline. De resultaten van deze in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie toonden aan dat tacrolimuszalf 0,03% en 0,1% significant effectiever is (p<0,001 voor beide concentraties) dan 1% hydrocortisonacetaat zalf (zie Tabel 2).

Tabel 2: Werkzaamheid na 3 weken behandeling

	Hydrocortisonacetaat 1% (N=185)	Tacrolimus 0,03% (N=189)	Tacrolimus 0,1% (N=186)
Mediaan mEASI uitgedrukt als percentage van de baseline gemiddelde AUC (primaire eindpunt)§	64,0%	44,8%	39,8%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	15,7%	38,5%	48,4%

§ lagere waarden = grotere verbetering

De incidentie van lokaal branderig huidgevoel lag hoger in de groepen behandeld met tacrolimus dan in de hydrocortison groep. Pruritus nam in de tacrolimus groepen af in de tijd maar niet in de hydrocortison groep. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

De doelstelling van de derde, in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie bestond uit de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van tacrolimuszalf 0,03% één of tweemaal daags aangebracht, in vergelijking met 2 maal daags aanbrengen van 1% hydrocortisonacetaat zalf bij kinderen met matige tot ernstige atopische dermatitis. De behandelingsduur bedroeg maximaal 3 weken.

Tabel 3: Werkzaamheid na 3 weken behandeling

	Hydrocortison acetaat 1% 2 x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,03% 1x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,03% 2x/dag (N=210)
Mediaan mEASI afname percentage (primair eindpunt)§	47,2%	70,0%	78,7%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	13,6%	27,8%	36,7%

§ hogere waarden = grotere verbetering

Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de procentuele daling van mEASI van baseline tot het einde van de behandeling. Een statistisch significante grotere verbetering werd aangetoond voor de behandeling met 1 of 2 maal daags aangebrachte 0,03% tacrolimuszalf in vergelijking met 2 maal daags aangebrachte hydrocortisonacetaat zalf ($p<0,001$ voor beide tacrolimus armen). De behandeling 2 maal daags 0,03% tacrolimuszalf was effectiever dan 1 maal daags aanbrengen (zie Tabel 3). De incidentie van lokaal branderige huid was hoger in de behandelingsgroepen met tacrolimus dan in de hydrocortison groep. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de vierde studie kregen ongeveer 800 patiënten van 2 jaar of ouder, intermitterend of continu, 0,1% tacrolimuszalf in een open-label lange termijn veiligheidsstudie waarvan de duur van de behandeling opliep tot 4 jaar, en waarvan 300 patiënten ten minste 3 jaar en 79 patiënten ten minste 42 maanden werden behandeld. Alle patiënten hadden, ongeacht hun leeftijd, op alle opeenvolgende meetpunten een verbetering van hun atopische dermatitis, gebaseerd op veranderingen t.o.v. baseline in de EASI score en aangetast lichaamsoppervlak. Bovendien werd er geen afname van de werkzaamheid tijdens de duur van de klinische studie vastgesteld. De totale incidentie van bijwerkingen voor alle patiënten, ongeacht de leeftijd, daalde naarmate de studie in tijd vorderde. De drie meest voorkomende bijwerkingen waren op griep gelijkende symptomen (griep, verkoudheid, influenza, bovenste luchtweginfecties, etc.), pruritus en branderig gevoel van de huid. Er werden tijdens deze lange termijnstudie geen bijwerkingen waargenomen die niet eerder vermeld werden in voorafgaande en/of korte termijn studies.

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf bij de onderhoudsbehandeling van milde tot ernstige atopische dermatitis werden beoordeeld bij 524 patiënten in twee multicenter fase-III-trials met gelijk design: één studie met volwassen patiënten (≥ 16 jaar) en één studie met pediatrische patiënten (2 tot 15 jaar). In beide studies begonnen patiënten met actieve ziekte aan een open-label periode waarin de laesies gedurende maximaal 6 weken tweemaal daags met tacrolimuszalf werden behandeld totdat verbetering van de atopische dermatitis een vooraf gedefinieerde score bereikte (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, d.w.z. vrij of vrijwel vrij van klachten of milde klachten). Daarna gingen de patiënten verder in een dubbelblinde periode van ziektebeheersing (ZBP) van maximaal 12 maanden. De patiënten kregen na randomisatie tweemaal per week (op maandag en donderdag) eenmaal daags tacrolimuszalf (0,1% voor volwassenen, 0,03% voor kinderen) of eenmaal daags een neutrale basis. Als de ziekte recidiveerde, kregen de patiënten gedurende maximaal 6 weken

een open-label behandeling van tweemaal daags tacrolimuszalf totdat de IGA-score van ≤ 2 wederom bereikt was.
Het primaire eindpunt in beide studies was het aantal ziekte-exacerbaties tijdens de ZBP waarvoor een 'substantiële therapeutische interventie' nodig was, gedefinieerd als een exacerbatie met een IGA-score van 3 tot 5 (d.w.z. matige, ernstige en zeer ernstige ziekte) op de eerste dag van de recidivering welke langer dan 7 dagen moest worden behandeld. In een gepoolde patiëntenpopulatie met milde tot ernstige atopische dermatitis bleek uit beide studies dat behandeling met tacrolimuszalf tweemaal per week over een periode van 12 maanden significant voordeel opleverde wat betreft het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten. In een subanalyse van een gepoolde patiëntenpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis bleven de verschillen statistisch significant (zie Tabel 4). In deze studies werden geen bijwerkingen waargenomen waarvan niet al eerder melding was gemaakt.

Tabel 4: Werkzaamheid (subpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis)

	Volwassenen, ≥ 16 jaar		Kinderen, 2 tot 15 jaar	
	Tacrolimus 0,1% Tweemaal per week (n = 80)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (n = 73)	Tacrolimus 0,03% Tweemaal per week (n = 78)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (n = 75)
Mediaan aantal exacerbaties waarvoor een substantiële interventie nodig was, gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbaties bij wie een substantiële interventie nodig was)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie waarvoor een substantiële interventie nodig was	142 dagen	15 dagen	217 dagen	36 dagen
Mediaan aantal exacerbaties gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbatie-perioden)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie	123 dagen	14 dagen	146 dagen	17 dagen
Gemiddeld (SD) percentage dagen van exacerbatie-behandeling	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

p < 0,001 ten gunste van tacrolimuszalf 0,1% (volwassenen) en 0,03% (kinderen) voor het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten

Er werd een zeven maanden durend, dubbelblind, gerandomiseerd parallelgroeponderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten (van 2 tot 11 jaar) met matige tot ernstige atopische dermatitis. De ene groep patiënten werd behandeld met Protopic 0,03% zalf (n=121) tweemaal daags gedurende 3 weken en daarna eenmaal daags tot aan genezing. In de controlegroep werden patiënten behandeld met 1% hydrocortisonacetaatzalf (HA) voor het gelaat en de nek en 0,1% hydrocortisonbutyraatzalf voor de romp en ledematen (n=111) tweemaal daags gedurende 2 weken en vervolgens HA tweemaal daags op alle aangetaste plaatsen. Tijdens deze periode ontvingen alle patiënten en controlepatiënten (n=44) een primaire immunisatie en werden zij opnieuw getest met een eiwitconjugaatvaccin tegen neisseria meningitidis serogroep C.
Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de respons op vaccinatie, gedefinieerd als het percentage patiënten met een serum bactericide antilichaam (SBA)-titer ≥ 8 tijdens het bezoek in week 5. Uit de analyse van de respons in week 5 bleek dat de behandelingsgroepen gelijkwaardig waren (hydrocortison 98,3%, tacrolimuszalf 95,4%; 7-11 jaar: 100% in beide groepen). De resultaten in de controlegroep waren vergelijkbaar.
De primaire respons op vaccinatie was niet aangetast.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit klinische gegevens is gebleken dat concentraties van tacrolimus in de systemische circulatie na topische toediening laag zijn en, zo meetbaar, van voorbijgaande aard.

Absorptie
Uit gegevens van gezonde vrijwilligers bleek dat volgend op eenmalige of herhaalde topische toediening van tacrolimuszalf er weinig of geen systemische blootstelling aan tacrolimus is.
De beoogde dalconcentraties voor systemische immunosuppressie met orale tacrolimus zijn bij transplantatiepatiënten 5-20 ng/ml. De meeste atopische dermatitis-patiënten (volwassenen en kinderen) die behandeld werden met eenmalige of herhaalde toedieningen van tacrolimuszalf (0,03-0,1%), en kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden behandeld met tacrolimuszalf (0,03%), hadden bloedconcentraties van minder dan 1,0 ng/ml. Bloedconcentraties van meer dan 1,0 ng/ml waren, indien ze al waargenomen werden, van voorbijgaande aard. Systemische blootstelling neemt toe in functie van de grootte van de behandelde zones. Anderzijds nemen zowel de mate als de snelheid van topische absorptie van tacrolimus af naarmate de huid heelt. Bij zowel volwassenen als kinderen met een gemiddeld behandeld lichaamsoppervlak van 50%, is de systemische blootstelling (d.i. AUC) van tacrolimus uit Protopic zalf ongeveer 30 maal lager dan deze die gezien wordt bij orale immunosuppressieve dosissen bij lever- en niertransplantatiepatiënten. De laagste tacrolimus-bloedconcentratie waarbij systemische effecten kunnen worden waargenomen is niet bekend.
Er was geen aanwijzing voor systemische accumulatie van tacrolimus in patiënten (volwassenen en kinderen) die gedurende langere perioden (tot 1 jaar) werden behandeld met tacrolimuszalf.

Distributie
Aangezien de systemische blootstelling met tacrolimuszalf laag is, wordt de hoge binding van tacrolimus aan de plasma-eiwitten (> 98,8%) als niet klinisch relevant beschouwd.
Na lokaal aanbrengen van tacrolimuszalf, wordt tacrolimus selectief in de huid opgenomen zodat er minimale systemische blootstelling is.

Biotransformatie
Het metabolisme van tacrolimus door de menselijke huid was niet detecteerbaar. Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt sterk gemetaboliseerd in de lever via het CYP3A4.

Eliminatie
Bij intraveneuze toediening bleek tacrolimus een lage klaring te hebben.
De gemiddelde totale lichaamsklaring is ongeveer 2,25 l/h. De hepatische klaring van systemisch beschikbaar tacrolimus kan verminderd zijn bij patiënten met ernstige hepatische aandoeningen, of bij personen die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van het CYP3A4.
Na herhaalde topische applicatie van de zalf werd de gemiddelde halfwaardetijd van tacrolimus geschat op 75 uur bij volwassenen en 65 uur bij kinderen.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus na topische toepassing zijn vergelijkbaar met die die bij volwassenen zijn gemeld, met minimale systeemblootstelling en geen bewijs van accumulatie (zie hierboven).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening en lokale tolerantie
Herhaaldelijke, topische toediening van tacrolimuszalf of van de zalfbasis bij ratten, konijnen en dwergvarkens ging gepaard met kleine veranderingen van de huid waaronder erytheem, oedeem en papels.
Langdurige topische behandeling van ratten met tacrolimus gaf systemische toxiciteit waaronder veranderingen in de nieren, pancreas, ogen en zenuwstelsel. Deze wijzigingen werden veroorzaakt door de hoge systemische blootstelling van de knaagdieren die het gevolg was van de hoge transdermale absorptie van tacrolimus. Bij vrouwelijke dwergvarkens die werden blootgesteld aan

hoge concentraties van de zalf (3%) werd als enige systemische wijziging een licht lagere gewichtstoename vastgesteld.
Konijnen bleken bijzonder gevoelig te zijn voor intraveneus toegediende tacrolimus; reversibele cardiotoxische effecten werden gezien.

Mutageniciteit
In vitro en *in vivo* testen konden geen aanwijzing geven voor een genotoxisch potentiaal van tacrolimus.

Carcinogeniciteit
Systemische carcinogeniciteitsstudies in muizen (18 maanden) en ratten (24 maanden) brachten geen carcinogeen potentiaal van tacrolimus aan het licht.
In een 24-maanden dermale carcinogeniciteitsstudie uitgevoerd op muizen met de 0,1% zalf, werden geen huidtumoren waargenomen. In dezelfde studie werd een verhoogde incidentie van lymfomen waargenomen in relatie tot hoge systemische blootstelling.
In een fotocarcinogeniciteitsstudie werden haarloze albinomuizen chronisch behandeld met tacrolimuszalf en UV-straling. De dieren behandeld met tacrolimuszalf toonden een statistisch significante reductie in tijd tot huidtumorenontwikkeling (plaveiselcelcarcinoom) en een toename van het aantal tumoren. Dit effect trad op bij de hogere concentraties van 0,3% en 1%. Het is momenteel niet bekend of dit relevant is voor mensen. Het is niet duidelijk of het effect van tacrolimus toe te schrijven is aan systemische immunosuppressie of aan een lokaal effect. Het risico voor de mens kan niet volledig worden uitgesloten aangezien de mogelijkheid voor het optreden van lokale immunosuppressie gedurende lange-termijn gebruik van tacrolimuszalf niet bekend is.

Reproductietoxiciteit
Embryo/foetale toxiciteit werd waargenomen bij ratten en konijnen maar enkel bij doses die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren. Een verminderde spermafunctie werd opgemerkt bij mannelijke ratten bij hoge subcutane tacrolimus doses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witte zachte paraffine
Vloeibare paraffine
Propyleencarbonaat
Witte bijenwas
Harde paraffine
Butylhydroxytolueen (E321)
All-*rac*-α-tocopherol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Laminaat tube met een Low Density Polyethylene binnenlaag en voorzien van een witte polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 10 g, 30 g en 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2002
Datum van laatste verlenging: 20 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Ierland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico’s of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico’s tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,03% ZALF (DOOS 10 g, 30 g, 60 g)

Protopic 0,03% Zalf
Tacrolimus monohydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 g zalf bevat: 0,3 mg tacrolimus (als monohydraat),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*-α-tocopherol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

10 g
30 g
60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Protopic 0.03%

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,03% ZALF (TUBE 10 g)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Protopic 0,03% Zalf
Tacrolimus monohydraat
Cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 g

6. OVERIGE

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

EU/1/02/201/005

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,03% ZALF (TUBE 30 g, 60 g)

Protopic 0,03% Zalf
Tacrolimus monohydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 g zalf bevat: 0,3 mg tacrolimus (als monohydraat),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*-α-tocopherol

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

30 g
60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,1% ZALF (DOOS 10 g, 30 g, 60 g)

Protopic 0,1% Zalf
Tacrolimus monohydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 g zalf bevat: 1,0 mg tacrolimus (als monohydraat),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*-α-tocopherol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

10 g
30 g
60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Protopic 0.1%

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,1% ZALF (TUBE 10 g)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Protopic 0,1% Zalf
Tacrolimus monohydraat
Cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 g

6. OVERIGE

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

EU/1/02/201/006

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PROTOPIC 0,1% ZALF (TUBE 30 g, 60 g)

Protopic 0,1% Zalf
Tacrolimus monohydraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 g zalf bevat: 1,0 mg tacrolimus (als monohydraat),

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytoluene (E321), all-*rac*-α-tocopherol.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zalf

30 g
60 g

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Cutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Protopic 0,03% zalf
Tacrolimus monohydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Protopic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Protopic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Protopic, tacrolimus monohydraat, is een immunomodulator.

Protopic 0,03% zalf wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis (eczeem) bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze niet verdragen en bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden.

Nadat de matige tot ernstige atopische dermatitis na ten hoogste 6 weken behandelen van een recidivering (flare) verdwenen of vrijwel verdwenen is, en indien u regelmatig flares (d.w.z. 4 of meer per jaar) ondervindt, kan Protopic 0,03% tweemaal per week worden aangebracht in een poging de periode dat u geen flare heeft te verlengen of om te voorkomen dat de flares terugkeren.

Bij atopische dermatitis veroorzaakt het te sterk reageren van het afweersysteem van de huid huidontsteking (jeuk, roodheid, droogheid). Protopic wijzigt de abnormale afweerreactie en neemt de huidontsteking en de jeuk weg.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor tacrolimus of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor antibiotica van de macrolidegroep (bijv. azithromycine, clarithromycine, erythromycine).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.
- Als u lijdt aan **leverfalen**
- Als u **maligne huidaandoeningen** (tumoren) heeft of als u een **verzwakt immuunsysteem** (onderdrukte afweer) heeft, ongeacht de oorzaak daarvan

- Als u een **erfelijke afwijking van de huidbarrière** heeft zoals het Netherton syndroom, lamellaire ichthyosis (uitgebreide schilfering van de huid als gevolg van een verdikking van de buitenste laag van de huid), of als u een huidziekte heeft waarbij de huid ontstoken is zoals **pyoderma gangrenosum**, of als u lijdt aan een **veralgemeende erythroderma** (ontsteking met roodheid en afschilferen van de gehele huid)
- Als u een cutane graft-versus-host aandoening (een immuunreactie van de huid die een vaak voorkomende complicatie is bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan) heeft
- Als u **gezwollen lymfeklieren** heeft bij het begin van de behandeling. Als uw lymfeklieren opzwellen tijdens de behandeling met Protopic moet u uw arts raadplegen.
- Als u **geïnfecteerde laesies** heeft. Breng de zalf niet aan op geïnfecteerde laesies.
- Als u een **verandering van het uiterlijk van uw huid** opmerkt, vertel dat dan uw arts.
- Resultaten van onderzoeken op de lange termijn en ervaring hebben een verband tussen een behandeling met dit middel en de ontwikkeling van kwaadaardigheden niet bevestigd, maar definitieve conclusies kunnen niet worden getrokken.
- Vermijd blootstelling van de huid aan zonlicht of kunstmatig zonlicht zoals zonnebanken gedurende lange periodes. Indien u na het aanbrengen van Protopic naar buiten gaat, dient u een beschermende zonnecrème aan te brengen en loszittende kleding aan te trekken die de huid beschermt tegen het zonlicht. Vraag tevens uw arts om advies over andere doeltreffende bescherming tegen de zon. Als u een lichttherapie voorgeschreven wordt, dient u uw arts op de hoogte te brengen van het feit dat u Protopic gebruikt. Het is namelijk niet aan te raden Protopic te gebruiken samen met lichttherapie.
- Als uw arts u Protopic tweemaal per week voorgeschreven heeft om u vrij van eczeem te houden, moet uw aandoening ten minste elke 12 maanden door uw arts worden gecontroleerd, ook als de aandoening onder controle blijft. Bij kinderen moet de onderhoudsbehandeling na 12 maanden onderbroken worden om te beoordelen of het nog steeds nodig is om met de behandeling door te gaan.
- Het wordt aanbevolen om Protopic zalf te gebruiken met de laagst mogelijke sterkte, met de laagste frequentie en gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is. Deze beslissing moet gebaseerd zijn op de beoordeling van uw arts over hoe uw eczeem reageert op de Protopic behandeling.

Kinderen
- Protopic zalf is **niet goedgekeurd voor kinderen jonger dan 2 jaar**. Daarom dient het niet te worden gebruikt in deze leeftijdsgroep. Neem a.u.b. contact op met uw arts.
- Het effect van de behandeling met Protopic op het zich ontwikkelende afweersysteem bij kinderen en in het bijzonder bij jonge kinderen werd niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen en cosmetica?
Gebruikt u naast Protopic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U mag vochtregulerende crèmes en lotions gebruiken gedurende de behandeling met Protopic. Deze producten mogen echter niet binnen twee uur vóór of na het aanbrengen van Protopic zalf worden aangebracht.

Het gelijktijdig gebruik van Protopic met andere middelen voor gebruik op de huid of met orale corticosteroïden (b.v. cortison) of geneesmiddelen die het afweersysteem beïnvloeden werd niet onderzocht.

Waarop moet u letten met alcohol?
Als u Protopic gebruikt kan het drinken van alcohol de huid of het gezicht laten blozen, roodkleuren en warm laten aanvoelen.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt

Protopic bevat butylhydroxytolueen (E321)
Protopic bevat butylhydroxytolueen (E321), dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Breng Protopic in een dunne laag aan op de aangetaste delen van uw huid.
- Protopic kan op de meeste plekken van het lichaam worden aangebracht, met inbegrip van het gezicht en de hals en in de holtes van de ellebogen en de knieën.
- Vermijd het gebruik van de zalf in de neus, mond of in de ogen. Als de zalf toch op deze plaatsen terecht komt, moet u de zalf grondig wegvegen en/of met water wegspoelen.
- De behandelde huid mag niet verbonden of ingebonden worden.
- Was uw handen na het aanbrengen van Protopic tenzij de handen zelf behandeld dienen te worden.
- Na het nemen van een bad of een douche moet de huid volledig droog zijn voordat u Protopic aanbrengt.

Kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar)
Breng Protopic 0,03% zalf tweemaal daags aan gedurende maximaal 3 weken, eenmaal ’s morgens en eenmaal ’s avonds. Nadien moet de zalf eenmaal daags aangebracht worden op alle aangetaste zones van de huid tot het eczeem volledig is verdwenen.

Volwassenen (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Er zijn twee sterktes van Protopic (Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf) beschikbaar voor volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar). Uw arts zal beslissen welke sterkte het best gepast is voor u.

Gewoonlijk wordt de behandeling gestart met Protopic 0,1% zalf, tweemaal daags, eenmaal ’s morgens en eenmaal ’s avonds, totdat de symptomen zijn verdwenen. Afhankelijk van het resultaat van de zalf op uw eczeem kan de arts beslissen of de frequentie van toepassing verminderd kan worden, of dat de lagere sterkte, namelijk Protopic 0,03% kan worden gebruikt.

Behandel elke aangetaste zone van de huid tot het eczeem is verdwenen. Verbetering wordt meestal binnen een week gezien. Indien na twee weken behandeling geen verbetering optreedt, dient u uw arts te raadplegen over andere mogelijke behandelingen.

Uw arts heeft u wellicht verteld dat u tweemaal per week Protopic zalf moet gebruiken zodra het eczeem verdwenen of vrijwel verdwenen is (Protopic 0,03% voor kinderen en Protopic 0,1% voor volwassenen). Protopic zalf dient tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden van uw lichaam die vaak door eczeem worden aangetast. Er dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten tussen het aanbrengen van Protopic zalf. Als de symptomen terugkomen, dient u Protopic weer tweemaal daags te gebruiken zoals hierboven is beschreven, en dient u een controle-afspraak met uw arts te maken om de behandeling te beoordelen.

Heeft u per ongeluk wat zalf ingeslikt?
Indien u per ongeluk de zalf inslikt dient u zo snel mogelijk uw arts of apotheker te raadplegen. Probeer niet zelf braken op te wekken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Indien u vergeten bent om de zalf aan te brengen op het voorziene tijdstip, doe dit dan op het moment dat u zich dit herinnert en ga normaal met de behandeling verder.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):
- branderig gevoel en jeuk

Deze symptomen zijn meestal mild tot matig en verdwijnen in het algemeen binnen een week na aanvang van de behandeling met Protopic.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):
- roodheid
- warmtegevoel
- pijn
- verhoogde huidgevoeligheid (vooral voor warmte en koude)
- huidtintelingen
- uitslag
- lokale huidinfectie zonder specifieke oorzaak met inbegrip van, maar niet beperkt tot: ontstoken of geïnfecteerde haarfollikels, koortslip, gegeneraliseerde herpes simplex infecties
- blozend gelaat of huidirritatie na het drinken van alcohol komt ook vaak voor

Soms (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen):
- acne

Na een behandeling van tweemaal per week zijn bij kinderen en volwassenen infecties op de aanbrengplaats gemeld. Bij kinderen werd impetigo, een oppervlakkige bacteriële huidinfectie die meestal blaren of pijnlijke huidplekken veroorzaakt, vastgesteld.

Rosacea (rood gelaat), rosacea-achtige dermatitis, lentigo (aanwezigheid van platte, bruine vlekken op de huid), oedeem op de plaats van aanbrengen en herpes ooginfecties zijn gemeld na het in de handel brengen van dit middel.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de tube en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tacrolimus monohydraat.
  Eén gram Protopic 0,03% zalf bevat 0,3 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytolueen (E321) en all-rac-α-tocopherol.

Hoe ziet Protopic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Protopic is een witte tot licht gele zalf. Het is verkrijgbaar in tubes met 10 g, 30 g of 60 g zalf. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. Protopic is verkrijgbaar in twee sterktes (Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

Fabrikant
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Ierland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Protopic 0,1% zalf
Tacrolimus monohydraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Protopic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Protopic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Protopic, tacrolimus monohydraat, is een immunomodulator.

Protopic 0,1% zalf wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis (eczeem) bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze niet verdragen.

Nadat de matige tot ernstige atopische dermatitis na ten hoogste 6 weken behandelen van een recidivering (flare) verdwenen of vrijwel verdwenen is, en indien u regelmatig flares (d.w.z. 4 of meer per jaar) ondervindt, kan Protopic 0,1% tweemaal per week worden aangebracht in een poging de periode dat u geen flare heeft te verlengen of om te voorkomen dat de flares terugkeren.

Bij atopische dermatitis veroorzaakt het te sterk reageren van het afweersysteem van de huid huidontsteking (jeuk, roodheid, droogheid). Protopic wijzigt de abnormale afweerreactie en neemt de huidontsteking en de jeuk weg.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor tacrolimus of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor antibiotica van de macrolidegroep (bijv. azithromycine, clarithromycine, erythromycine).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.
- Als u lijdt aan **leverfalen**
- Als u **maligne huidaandoeningen** (tumoren) heeft of als u een **verzwakt immuunsysteem** (onderdrukte afweer) heeft, ongeacht de oorzaak daarvan
- Als u een **erfelijke afwijking van de huidbarrière heeft** zoals het Netherton syndroom, lamellaire ichthyosis (uitgebreide schilfering van de huid als gevolg van een verdikking van de

buitenste laag van de huid), of als u een huidziekte heeft waarbij de huid ontstoken is zoals **pyoderma gangrenosum**, of als u lijdt aan een **veralgemeende erythroderma** (ontsteking met roodheid en afschilferen van de gehele huid)

- Als u een cutane graft-versus-host aandoening (een immuunreactie van de huid die een vaak voorkomende complicatie is bij patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan) heeft
- Als u **gezwollen lymfeklieren** heeft bij het begin van de behandeling. Als uw lymfeklieren opzwellen tijdens de behandeling met Protopic moet u uw arts raadplegen.
- Als u **geïnfecteerde laesies** heeft. Breng de zalf niet aan op geïnfecteerde laesies.
- Als u een **verandering van het uiterlijk van uw huid** opmerkt, vertel dat dan uw arts.
- Resultaten van onderzoeken op de lange termijn en ervaring hebben een verband tussen een behandeling met dit middel en de ontwikkeling van kwaadaardigheden niet bevestigd, maar definitieve conclusies kunnen niet worden getrokken.
- Vermijd blootstelling van de huid aan zonlicht of kunstmatig zonlicht zoals zonnebanken gedurende lange periodes. Indien u na het aanbrengen van Protopic naar buiten gaat, dient u een beschermende zonnecrème aan te brengen en loszittende kleding aan te trekken die de huid beschermt tegen het zonlicht. Vraag tevens uw arts om advies over andere doeltreffende bescherming tegen de zon. Als u een lichttherapie voorgeschreven wordt, dient u uw arts op de hoogte te brengen van het feit dat u Protopic gebruikt. Het is namelijk niet aan te raden Protopic te gebruiken samen met lichttherapie.
- Als uw arts u Protopic tweemaal per week voorgeschreven heeft om u vrij van eczeem te houden, moet uw aandoening ten minste elke 12 maanden door uw arts worden gecontroleerd, ook als de aandoening onder controle blijft. Bij kinderen moet de onderhoudsbehandeling na 12 maanden onderbroken worden om te beoordelen of het nog steeds nodig is om met de behandeling door te gaan.
- Het wordt aanbevolen om Protopic zalf te gebruiken met de laagst mogelijke sterkte, met de laagste frequentie en gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is. Deze beslissing moet gebaseerd zijn op de beoordeling van uw arts over hoe uw eczeem reageert op de Protopic behandeling.

Kinderen

- Protopic 0,1% zalf is **niet goedgekeurd voor kinderen jonger dan 16 jaar**. Daarom dient het niet te worden gebruikt in deze leeftijdsgroep. Neem a.u.b. contact op met uw arts.
- Het effect van de behandeling met Protopic op het zich ontwikkelende afweersysteem bij kinderen en in het bijzonder bij jonge kinderen werd niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen en cosmetica?

Gebruikt u naast Protopic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

U mag vochtregulerende crèmes en lotions gebruiken gedurende de behandeling met Protopic. Deze producten mogen echter niet binnen twee uur vóór of na het aanbrengen van Protopic zalf worden aangebracht.

Het gelijktijdig gebruik van Protopic met andere middelen voor gebruik op de huid of met orale corticosteroïden (b.v. cortison) of geneesmiddelen die het afweersysteem beïnvloeden werd niet onderzocht.

Waarop moet u letten met alcohol?

Als u Protopic gebruikt kan het drinken van alcohol de huid of het gezicht laten blozen, roodkleuren en warm laten aanvoelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Protopic bevat butylhydroxytolueen (E321)
Protopic bevat butylhydroxytolueen (E321), dit kan plaatselijke huidreacties veroorzaken (bijv. contactdermatitis), of irritatie aan de ogen en slijmvliezen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Breng Protopic in een dunne laag aan op de aangetaste delen van uw huid.
- Protopic kan op de meeste plekken van het lichaam worden aangebracht, met inbegrip van het gezicht en de hals en in de holtes van de ellebogen en de knieën.
- Vermijd het gebruik van de zalf in de neus, mond of in de ogen. Als de zalf toch op deze plaatsen terecht komt, moet u de zalf grondig wegvegen en/of met water wegspoelen.
- De behandelde huid mag niet verbonden of ingebonden worden.
- Was uw handen na het aanbrengen van Protopic tenzij de handen zelf behandeld dienen te worden.
- Na het nemen van een bad of een douche moet de huid volledig droog zijn voordat u Protopic aanbrengt.

Volwassenen (vanaf de leeftijd van 16 jaar)
Er zijn twee sterktes van Protopic (Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf) beschikbaar voor volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar). Uw arts zal beslissen welke sterkte het best gepast is voor u.

Gewoonlijk wordt de behandeling gestart met Protopic 0,1% zalf, tweemaal daags, eenmaal ’s morgens en eenmaal ’s avonds, totdat de symptomen zijn verdwenen. Afhankelijk van het resultaat van de zalf op uw eczeem kan de arts beslissen of de frequentie van toepassing verminderd kan worden, of dat de lagere sterkte, namelijk Protopic 0,03% kan worden gebruikt.

Behandel elke aangetaste zone van de huid tot het eczeem is verdwenen. Verbetering wordt meestal binnen een week gezien. Indien na twee weken behandeling geen verbetering optreedt, dient u uw arts te raadplegen over andere mogelijke behandelingen.

Uw arts heeft u wellicht verteld dat u tweemaal per week Protopic 0,1% zalf moet gebruiken zodra het eczeem verdwenen of vrijwel verdwenen is. Protopic 0,1% zalf dient tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden van uw lichaam die vaak door eczeem worden aangetast. Er dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten tussen het aanbrengen van Protopic zalf. Als de symptomen terugkomen, dient u Protopic weer tweemaal daags te gebruiken zoals hierboven is beschreven, en dient u een controle-afspraak met uw arts te maken om de behandeling te beoordelen.

Heeft u per ongeluk wat zalf ingeslikt?
Indien u per ongeluk de zalf inslikt dient u zo snel mogelijk uw arts of apotheker te raadplegen. Probeer niet zelf braken op te wekken.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Indien u vergeten bent om de zalf aan te brengen op het voorziene tijdstip, doe dit dan op het moment dat u zich dit herinnert en ga normaal met de behandeling verder.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):
- branderig gevoel en jeuk

Deze symptomen zijn meestal mild tot matig en verdwijnen in het algemeen binnen een week na aanvang van de behandeling met Protopic.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):
- roodheid
- warmtegevoel
- pijn
- verhoogde huidgevoeligheid (vooral voor warmte en koude)
- huidtintelingen
- uitslag
- lokale huidinfectie zonder specifieke oorzaak met inbegrip van, maar niet beperkt tot: ontstoken of geïnfecteerde haarfollikels, koortslip, gegeneraliseerde herpes simplex infecties
- blozend gelaat of huidirritatie na het drinken van alcohol komt ook vaak voor

Soms (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 mensen):
- acne

Na een behandeling van twee keer per week zijn bij volwassenen infecties op de aanbrengplaats gemeld.
Rosacea (rood gelaat), rosacea-achtige dermatitis, lentigo (aanwezigheid van platte, bruine vlekken op de huid), oedeem op de plaats van aanbrengen en herpes ooginfecties zijn gemeld na het in de handel brengen van dit middel.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de tube en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
Bewaren beneden 25°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tacrolimus monohydraat.
  Eén gram Protopic 0,1% zalf bevat 1,0 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine, butylhydroxytolueen (E321) en all-*rac*-α-tocopherol.

Hoe ziet Protopic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Protopic is een witte tot licht gele zalf. Het is verkrijgbaar in tubes met 10 g, 30 g of 60 g zalf. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht. Protopic is verkrijgbaar in twee sterktes (Protopic 0,03% en Protopic 0,1% zalf).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Denemarken

Fabrikant
Astellas Ireland Co. Ltd.
Killorglin
County Kerry
Ierland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tacrolimus (topische formuleringen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

In het licht van de beschikbare gegevens over het risico op significante systemische absorptie bij off-label gebruik voor de behandeling van pyoderma gangrenosum uit gevallen in de literatuur, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van producten die topische tacrolimus bevatten, moet worden gewijzigd om pyoderma gangrenosum toe te voegen aan de lijst met aandoeningen genoemd in de SmPC waarvoor tacrolimuszalf niet wordt aanbevolen.

Na beoordeling van de PRAC-aanbeveling is het CHMP het eens met de algemene conclusies en redenen voor aanbeveling van het PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tacrolimus (topische formuleringen) is de CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tacrolimus (topische formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.