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%).

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.

Oudere mensen
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.

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 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).

Oudere mensen
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.

Toedieningswijze
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 één 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 cutane graft-versus-host aandoening. Deze huidaandoeningen kunnen de systemische absorptie van tacrolimus verhogen. Oraal gebruik van tacrolimus wordt ook niet aanbevolen voor de behandeling van deze huidaandoeningen. Postmarketinggevallen van een verhoogd tacrolimusgehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten met deze huidaandoeningen.

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).

De kans op lokale immunosuppressie (hetgeen mogelijk resulteert in infecties of huidmaligniteiten) op de lange termijn (d.w.z. over een periode van een aantal jaar), is niet bekend (zie rubriek 5.1).
Het werkzame bestanddeel van Protopic is tacrolimus, een calcineurineremmer. Bij transplantatie patiënten 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 die tacrolimuszalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, waaronder huidlymfomen (namelijk cutane T-cellymfomen) en andere typen lymfomen, en huidkanker gerapporteerd (zie rubriek 4.8). 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.

Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopic zijn geen significante systemische tacrolimus spiegels waargenomen.

Lymfadenopathie werd zeldzaam (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. Getransplanteerde patiënten die op immunosuppressiva staan (bv. tacrolimus systemisch) zijn gevoeliger voor het ontwikkelen van lymfomen; daarom zouden patiënten die Protopic gebruiken en een lymfadenopathie ontwikkelen, gevolgd moeten worden teneinde er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt. 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.

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).

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. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopic kan samengaan 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 baten/risico's balans die samenhangt 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).

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

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar.

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.

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

Protopic zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of 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

Postmarketing
Gevallen van maligniteit, waaronder huidlymfomen (namelijk cutane T-cellymfomen) en andere typen lymfomen, en huidkanker, zijn gemeld bij patiënten die tacrolimuszalf gebruiken (zie rubriek 4.4).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be en in Luxemburg via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html.

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: Overige dermatologica, 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 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 ongeveer 30 maal lager dan deze die gezien wordt bij orale immunosuppressieve dosissen bij lever- en niergetransplanteerde patiënten. 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 (tot 1 jaar) perioden 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.

Metabolisme
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 (squamous cell carcinoma) en een toename van het aantal tumoren. Het is niet duidelijk of het effect van tacrolimus toe te schrijven is aan systemische immunosuppressie of aan een locaal effect. Het risico voor de mens kan niet volledig worden uitgesloten aangezien de mogelijkheid voor het optreden van locale 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

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.
Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen 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/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/02/2002
Datum van hernieuwing: 20/11/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16-06-2016

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