

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protopy 0,03% zalf

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

Voor een 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**

Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden, of deze behandelingen niet verdragen. Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met Protopy dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

Behandeling dient intermitterend te zijn en niet continue.

Protopy zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid. Protopy zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden; het gelaat, de hals en de gewrichtsholten inbegrepen, met uitzondering van de slijmvliezen. Protopy zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht (zie rubriek 4.4).

Elk deel van het lichaam dat aangetast is dient te worden behandeld met Protopy tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Een verbetering van de toestand wordt over het algemeen gezien na één week behandeling. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. Protopy kan gebruikt worden voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart.

Protopy wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar totdat nadere gegevens beschikbaar zijn.

#### Gebruik bij kinderen (vanaf 2 jaar)

Bij aanvang van de behandeling wordt de zalf tweemaal daags aangebracht gedurende maximaal 3 weken. Daarna wordt de frequentie van toediening verminderd tot éénmaal daags tot het letsel volledig genezen is (zie rubriek 4.4).

#### Gebruik bij volwassenen (vanaf 16 jaar)

Er zijn twee sterktes Protopy beschikbaar; Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf. Bij aanvang van de behandeling zal men Protopy 0,1% tweemaal daags aanbrengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesies geheeld zijn. Als de symptomen weer optreden, hervat men de therapie met Protopy 0,1% 2 maal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen te verminderen of de Protopy zalf met lagere sterkte (0,03%) te gebruiken.

#### Gebruik bij ouderen (vanaf 65 jaar)

Er werden tot op heden geen specifieke studies uitgevoerd bij bejaarden. Uit de beschikbare klinische ervaring met patiënten in deze leeftijdsgroep blijkt echter dat het aanpassen van de dosis niet nodig is.

Aangezien klinische doeltreffendheidstudies werden uitgevoerd met een abrupte stopzetting van de behandeling is er geen informatie beschikbaar aangaande de vraag of een geleidelijke vermindering van de dosis het optreden van recidieven zou kunnen verminderen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Protopy dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Het effect van de behandeling met Protopy zalf op de ontwikkeling van het immuunsysteem bij kinderen en in het bijzonder bij jonge kinderen werd niet geëvalueerd. Dit gegeven moet in overweging genomen worden bij het voorschrijven van Protopy zalf aan patiënten van deze leeftijdsgroep (zie rubriek 4.1).

Gedurende het gebruik van Protopy zalf zal men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten de raad te geven om geeignende beschermende maatregelen tegen blootstelling aan zonlicht te nemen zoals het beperken van blootstelling aan de zon tot een minimum, het gebruik van een beschermende zonnfilter en het bedekken van de huid met beschermende kledij. Protopy-zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies.

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

De werkzaamheid en veiligheid van Protopy 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 Protopy zalf wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopy kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi). In de aanwezigheid van deze infecties dient de baten/risico's balans die samenhangt met het gebruik van Protopy beoordeeld te worden.

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 Protopy 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 tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen

van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopy 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 lymfoma; daarom zouden patiënten die Protopy 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 etiologie ervan onderzocht worden. In de afwezigheid van een duidelijke etiologie van de lymfadenopathie of in de aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met Protopy overwogen worden.

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

Het gebruik van Protopy zalf onder occlusief verband werd niet bestudeerd in patiënten. Occlusieveverbanden 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).

Het gebruik van Protopy zalf is af te raden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièredefecten zoals het syndroom van Netherton wegens het gevaar voor permanent verhoogde systemische resorptie van tacrolimus. De veiligheid van Protopy zalf bij patiënten met veralgemeende erythrodermie werd niet onderzocht.

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Protopy gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, met name bij kinderen (zie rubriek 4.2).

#### **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.

Systemische beschikbaar tacrolimus is 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 gekende inhiberende werking op CYP3A4. Nochtans kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van gekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erythromycine, itraconazole, ketoconazole en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erythrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Een mogelijke interactie tussen vaccinatie en het aanbrengen van Protopy zalf werd niet onderzocht. Omwille van het eventuele risico op het mislukken van de vaccinatie, dient deze te geschieden vóór de aanvang van de behandeling of gedurende een behandelingsvrij interval met een periode van 14 dagen tussen de laatste toediening van Protopy en de vaccinatie. In het geval van levende geattenueerde

vaccinatie moet deze periode uitgebreid worden tot 28 dagen of dient het gebruik van een alternatief vaccin overwogen te worden.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

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.

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

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Protopy zalf wordt topisch aangebracht en het is dus weinig waarschijnlijk dat het een invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

In klinische studies ongeveer 50% van de patiënten kreeg 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.

##### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Branderig gevoel en pruritus op de plaats van aanbrengen

Vaak: Op de plaats van aanbrengen: warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, paresthesie en uitslag

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi)

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Folliculitis, pruritus

Soms: Acne

##### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, warmtegevoel)

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank)

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende post marketing onderzoek:

Huid- en onderhuidaandoeningen: Rosacea

Postmarketing: gevallen van maligniteit, waaronder cutane en andere typen lymfomen, en huidkanker, zijn gemeld in patiënten die tacrolimuszalf gebruiken (zie rubriek 4.4).

### **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: D11AX14

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het werkingsmechanisme van tacrolimus in atopische dermatitis is niet volledig gekend. Terwijl het volgende werd geobserveerd, is de klinische significantie van deze observaties in atopische dermatitis niet gekend.

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- $\alpha$  en IFN- $\gamma$  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 ontstekingsmediatoren 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 huidlesies 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.

#### Resultaten van klinische studies op patiënten

De effectiviteit en veiligheid van Protopy werd geëvalueerd bij meer dan 13.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalf in fase I tot fase III klinische studies. Hier worden gegevens getoond afkomstig van vier 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% tacrolimus zalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïden zalf behandelde groep (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de 3 maanden resultaten.

Tabel 1 Effectiviteit 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 atopische 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 (tabel 2).

Tabel 2 Effectiviteit 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 effectiviteit en de veiligheid van tacrolimuszalf 0,03% één of twee keer per dag 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 Effectiviteit 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 (primaair eindpunt)§	47,2%	70,0%	78,7%
≥ 90% verbetering in Physician'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 (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 effectiviteit 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.

## 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 tacrolimus zalf (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 Protopy 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 gekend.

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 genesmiddelen 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.

## **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, oedema en papules.

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 lymphoma 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 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 tacrolimus zalf 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. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 161  
D-81673 München  
Duitsland

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

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

**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**

{DD/MM/JJJJ}

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Protopy 0,1% zalf

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een 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

Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze behandelingen niet verdragen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Protopy dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

Behandeling dient intermitterend te zijn en niet continue.

Protopy zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid. Protopy zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden; het gelaat, de hals en de gewrichtsholten inbegrepen, met uitzondering van de slijmvliezen. Protopy zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht (zie rubriek 4.4).

Elk deel van het lichaam dat aangetast is dient te worden behandeld met Protopy tot volledige verdwijning van het eczeem waarna de behandeling stopgezet moet worden. Een verbetering van de toestand wordt over het algemeen gezien na één week behandeling. Indien na twee weken behandeling geen verbetering kan worden vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties overwogen te worden. Protopy kan gebruikt worden voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Bij de eerste tekenen van heroptreden (flare) van de ziektesymptomen dient behandeling te worden herstart.

Protopy wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar totdat nadere gegevens beschikbaar zijn.

#### Gebruik bij volwassenen (vanaf 16 jaar)

Er zijn twee sterktes Protopy beschikbaar; Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf. Bij aanvang van de behandeling zal men Protopy 0,1% tweemaal daags aanbrengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesies geheeld zijn. Als de symptomen weer optreden, hervat men de therapie met Protopy 0,1% 2 maal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat de frequentie van aanbrengen te verminderen of de Protopy zalf met lagere sterkte (0,03%) te gebruiken.

### Gebruik bij ouderen (vanaf 65 jaar)

Er werden tot op heden geen specifieke studies uitgevoerd bij bejaarden. Uit de beschikbare klinische ervaring met patiënten in deze leeftijdsgroep blijkt echter dat het aanpassen van de dosis niet nodig is.

Aangezien klinische doeltreffendheidstudies werden uitgevoerd met een abrupte stopzetting van de behandeling is er geen informatie beschikbaar aangaande de vraag of een geleidelijke vermindering van de dosis het optreden van recidieven zou kunnen verminderen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor macroliden in het algemeen, voor tacrolimus of voor één van de hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Protopy dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Gedurende het gebruik van Protopy zalf zal men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten de raad te geven om geeigende beschermende maatregelen tegen blootstelling aan zonlicht te nemen zoals het beperken van blootstelling aan de zon tot een minimum, het gebruik van een beschermende zonnefilter en het bedekken van de huid met beschermende kledij. Protopy-zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies.

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

De werkzaamheid en veiligheid van Protopy 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 Protopy zalf wordt gestart. Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De behandeling met Protopy kan samengaan met een verhoogd risico op virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi). In de aanwezigheid van deze infecties dient de baten/risico's balans die samenhangt met het gebruik van Protopy beoordeeld te worden.

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 Protopy 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 tacrolimus zalf hebben gebruikt, zijn gevallen van maligniteit, inclusief (huid)lymfomen en huidkanker gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met Protopy 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 lymfoma; daarom zouden patiënten die Protopy 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 etiologie ervan onderzocht worden. In de afwezigheid van een duidelijke etiologie van de

lymfadenopathie of in de aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met Protopy overwogen worden.

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

Het gebruik van Protopy zalf onder occlusief verband werd niet bestudeerd 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).

Het gebruik van Protopy zalf is af te raden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièredefecten zoals het syndroom van Netherton wegens het gevaar voor permanent verhoogde systemische resorptie van tacrolimus. De veiligheid van Protopy zalf bij patiënten met veralgemeende erythrodermie werd niet onderzocht.

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Protopy gedurende een langere periode wordt toegediend aan patiënten met een groot aangedaan huidoppervlak, met name bij kinderen (zie rubriek 4.2).

#### **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.

Systemische beschikbaar tacrolimus is 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 gekende inhiberende werking op CYP3A4. Nochtans kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van gekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erythromycine, itraconazole, ketoconazole en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erythrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Een mogelijke interactie tussen vaccinatie en het aanbrengen van Protopy zalf werd niet onderzocht. Omwille van het eventuele risico op het mislukken van de vaccinatie, dient deze te geschieden vóór de aanvang van de behandeling of gedurende een behandelingsvrij interval met een periode van 14 dagen tussen de laatste toediening van Protopy en de vaccinatie. In het geval van levende geattenuerde vaccinatie moet deze periode uitgebreid worden tot 28 dagen of dient het gebruik van een alternatief vaccin overwogen te worden.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

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.

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

Gegevens bij de mens tonen aan dat tacrolimus na systemische toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alhoewel klinische gegevens aantoonen dat systemische blootstelling na aanbrengen

van tacrolimuszalf laag is, wordt het geven van borstvoeding gedurende de behandeling met Protopy zalf niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Protopy zalf wordt topisch aangebracht en het is dus weinig waarschijnlijk dat het een invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

In klinische studies ongeveer 50% van de patiënten kreeg 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.

##### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Branderig gevoel en pruritus op de plaats van aanbrengen

Vaak: Op de plaats van aanbrengen: warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie, paresthesie en uitslag

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: Virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], varicelliforme eruptie van Kaposi)

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Folliculitis, pruritus

Soms: Acne

##### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, warmtegevoel)

##### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank)

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende post marketing onderzoek:

Huid- en onderhuidaandoeningen: Rosacea

Postmarketing: gevallen van maligniteit, waaronder cutane en andere typen lymfomen, en huidkanker, zijn gemeld in patiënten die tacrolimuszalf gebruiken (zie rubriek 4.4).

#### 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: D11AX14

#### Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het werkingsmechanisme van tacrolimus in atopische dermatitis is niet volledig gekend. Terwijl het volgende werd geobserveerd, is de klinische significantie van deze observaties in atopische dermatitis niet gekend.

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- $\alpha$  en IFN- $\gamma$  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 ontstekingsmediatoren 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 huidlesies 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.

#### Resultaten van klinische studies op patiënten

De effectiviteit en veiligheid van Protopy werd geëvalueerd bij meer dan 13.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalf in fase I tot fase III klinische studies. Hier worden gegevens getoond afkomstig van vier 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% tacrolimus zalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïden zalf behandelde groep (50,8%;  $p < 0,001$ ; tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de 3 maands resultaten.



Tabel 1 Effectiviteit 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 atopische 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 (tabel 2).

Tabel 2 Effectiviteit 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 effectiviteit en de veiligheid van tacrolimuszalf 0,03% één of twee keer per dag 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 Effectiviteit 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 Physician'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 (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 effectiviteit 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.

## 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 tacrolimus zalf (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 Protopy 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 gekend.

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.

## **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, oedema en papules.

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 lymphoma 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 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 tacrolimus zalf 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. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden 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**

Astellas Pharma GmbH  
Neumarkter Str. 161  
D-81673 München  
Duitsland

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

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

**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**

{DD/MM/JJJJ}

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN  
DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Astellas Ireland Co. Ltd.,  
Killorglin,  
Co. Kerry,  
Ierland

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

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

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protopy 0,03% Zalf  
Tacrolimus monohydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Zalf

10 g  
30 g  
60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Cutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluitet lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**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)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Protopy 0,03%

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**PROTOPY 0,03% ZALF (TUBE 10 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG**

Protopy 0,03% Zalf  
Tacrolimus monohydraat  
Cutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 g

**6. OVERIGE**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

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

EU/1/02/202/005

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**PROTOPY 0,03% ZALF (TUBE 30 g, 60 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protopy 0,03% Zalf  
Tacrolimus monohydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Zalf

30 g

60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Cutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**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)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/202/001 30 g

EU/1/02/202/002 60 g

**13. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

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

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protopy 0,1% Zalf  
Tacrolimus monohydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Zalf

10 g  
30 g  
60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Cutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluitet lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**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)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

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

**13. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Protopy 0.1%



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**PROTOPY 0,1% ZALF (TUBE 10 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG**

Protopy 0,1% Zalf  
Tacrolimus monohydraat  
Cutaan gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**4. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 g

**6. OVERIGE**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

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

EU/1/02/202/006

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**PROTOPY 0,1% ZALF (TUBE 30 g, 60 g)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Protopy 0,1% Zalf  
Tacrolimus monohydraat

**2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas, harde paraffine.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Zalf

30 g

60 g

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Cutaan gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

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

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {MM/JJJJ}

**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)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/02/202/003 30 g

EU/1/02/202/004 60 g

**13. PARTIJNUMMER**

Partij: {nummer}

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Protopy 0,03% zalf Tacrolimus monohydraat

#### Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Protopy en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Protopy gebruikt
3. Hoe wordt Protopy gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Protopy
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS PROTOPY EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Het werkzame bestanddeel, tacrolimus monohydraat, is een immunomodulator.

Protopy 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 corticosteroiden, of deze niet verdragen en bij kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroiden. Bij atopische dermatitis veroorzaakt het te sterk reageren van het afweersysteem van de huid huidontsteking (jeuk, roodheid, droogheid). Protopy wijzigt de abnormale afweerreactie en neemt de huidontsteking en de jeuk weg.

### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTOPY GEBRUIKT

#### Gebruik Protopy niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor tacrolimus of voor één van de andere bestanddelen van Protopy of voor antibiotica van de macrolidegroep (bv. azithromycine, clarithromycine, erythromycine).

#### Wees extra voorzichtig met Protopy

- Protopy zalf is niet goedgekeurd voor kinderen jonger dan 2 jaar. Daarom dient het niet te worden gebruikt in deze leeftijdsgroep. Neem svp contact op met uw arts.
- Het effect van de behandeling met Protopy op de ontwikkeling van het afweersysteem bij kinderen en in het bijzonder bij jonge kinderen werd niet onderzocht.
- De veiligheid van het gebruik van Protopy over een lange periode is niet bekend. Een zeer klein aantal mensen die Protopy zalf hebben gebruikt hebben maligniteiten gehad (bijvoorbeeld, huidkanker of lymfomen). Echter, er is geen verband met Protopy zalf behandeling aangetoond.
- Als u geïnfecteerde wondjes heeft. De zalf mag niet op geïnfecteerde wondjes worden aangebracht.
- Bij leverfalen. Raadpleeg uw arts vooraleer Protopy te gebruiken.
- Spreek ook met uw arts voordat u Protopy gaat gebruiken indien u één of meerdere huidmaligniteiten (tumoren) heeft of als u een verzwakt immuunsysteem (onderdrukte afweer) heeft, onafhankelijk van de oorzaak.

- Als u een erfelijke afwijking heeft van de barrièrefunctie van de huid zoals het Netherton's syndroom of als u lijdt aan een veralgemeende erythroderma (ontsteking met roodheid en afschilferen van de gehele huid). Raadpleeg uw arts vooraleer Protopy te gebruiken.
- U moet uw arts informeren als uw lymfeklieren opgezwollen zijn als u met de behandeling begint. Als uw lymfeklieren opzwellen tijdens de behandeling met Protopy moet u uw arts raadplegen.
- Vooraleer u zich laat vaccineren moet u de arts inlichten over het gebruik van Protopy. Tijdens de behandeling en gedurende een zekere periode na de behandeling met Protopy zouden er geen vaccins mogen toegediend worden. Voor levende verzwakte vaccins (zoals mazelen, bof, rubella of orale polio) bedraagt de wachttijd 28 dagen, voor geïnactiveerde vaccins (zoals tetanus, difterie, kinkhoest of griep) 14 dagen.
- Vermijd blootstelling van de huid gedurende lange periodes aan zonlicht of kunstmatig zonlicht zoals zonnebanken. Indien u na het aanbrengen van Protopy buitenshuis gaat, dient u een beschermende zonnecreme aan te brengen en gepaste kledij aan te trekken die de huid beschermen tegen het zonlicht. Vraag tevens uw arts om advies over andere doeltreffende bescherming tegen de zon. Als u een lichttherapie volgt op voorschrift van de arts, dient u uw arts op de hoogte te brengen van het feit dat u Protopy gebruikt. Het is namelijk niet aan te raden Protopy te gebruiken samen met lichttherapie.
- Vermijd contact met de ogen of de slijmvliezen (in de neus of mond).

#### **Inname en gebruik van andere geneesmiddelen en cosmetica**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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

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

Voordat u zich laat vaccineren dient u uw arts te vertellen dat u Protopy gebruikt (zie Rubriek "Wees extra voorzichtig met Protopy").

#### **Gebruik van Protopy met voedsel en drank**

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

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik Protopy niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

### **3. HOE WORDT PROTOPY GEBRUIKT**

Volg bij het gebruik van Protopy nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Breng Protopy in een dunne laag aan op de aangetaste delen van uw huid.

Protopy 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 verwijderen en/of met water wegspoelen.

De behandelde huid mag niet verbonden of ingebonden worden.

Was uw handen na het aanbrengen van Protopy tenzij uiteraard de handen zelf behandeld dienen te worden.

Na het nemen van een bad of een douche moet de huid volledig droog zijn vooraleer Protopy aan te brengen.

#### Kinderen (vanaf de leeftijd van 2 jaar)

Breng Protopy tweemaal per dag aan gedurende maximaal 3 weken, éénmaal 's morgens en éénmaal 's avonds. Nadien moet de zalf éénmaal per dag 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 Protopy (Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf) beschikbaar voor volwassen patiënten. Uw arts zal beslissen welke sterkte het best gepast is voor u. Gewoonlijk wordt de behandeling gestart met Protopy 0,1% zalf, tweemaal daags, éénmaal 's morgens en éénmaal 's avonds, totdat de symptomen zijn verdwenen. Als de symptomen weer terugkomen, hervat u de behandeling met Protopy 0,1% twee maal daags. 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 andere sterkte, namelijk Protopy 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. De behandeling met Protopy kan herhaald worden als de symptomen heroptreden.

#### **Wat u moet doen als u per ongeluk wat zalf inslikt**

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.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Protopy 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Protopy bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Ongeveer de helft van de patiënten die Protopy gebruiken hebben enige vorm van huidirritatie op de plaats van aanbrengen van de zalf. Branderig gevoel en jeuk komen zeer vaak (> 10%) voor. Deze symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig en verdwijnen in het algemeen binnen de week na aanvang van de behandeling met Protopy. Andere vaak voorkomende (> 1%) bijwerkingen zijn roodheid, warmtegevoel, pijn, verhoogde gevoeligheid van de huid (vooral voor warmte en koude), huidtintelingen, uitslag, folliculitis (ontstoken of geïnfecteerde haarfollikels) en virale herpes infecties (bv. gordelroos, gegeneraliseerde herpes simplex infecties). Het blozen van het gezicht of huidirritatie na het drinken van alcohol komt ook vaak voor. Acne is een soms voorkomende bijwerking. Rosacea en Rosacea-gelijklende dermatitis zijn ook gerapporteerd.

Sinds commerciële verkrijgbaarheid hebben een zeer klein aantal mensen die Protopy zalf hebben gebruikt maligniteiten ontwikkeld (bijvoorbeeld van de huid of lymfomen). Echter, een verband met Protopy zalf behandeling aan de hand van het tot nu toe aanwezige bewijs is noch bevestigd, noch ontkracht.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U PROTOPY**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Protopy niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het doosje en de tube na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.  
Bewaren beneden 25°C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd



## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Protopy

- Het werkzame bestanddeel is tacrolimus monohydraat.  
Eén gram Protopy 0,03% zalf bevat 0,3 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).
- De andere bestanddelen zijn witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas en harde paraffine.

### Hoe ziet Protopy er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Protopy is een witte tot licht gele zalf. Het is verkrijgbaar in tubes met 10 g, 30 g of 60 g zalf. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht. Protopy is verkrijgbaar in twee sterktes (Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf).

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Duitsland.

**Fabrikant:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Ierland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

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

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

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

#### Norge

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

### Protopy 0,1% zalf Tacrolimus monohydraat

#### Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Protopy en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Protopy gebruikt
3. Hoe wordt Protopy gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Protopy
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS PROTOPY EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Het werkzame bestanddeel, tacrolimus monohydraat, is een immunomodulator.

Protopy 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 corticosteroiden, of deze niet verdragen. Bij atopische dermatitis veroorzaakt het te sterk reageren van het afweersysteem van de huid huidontsteking (jeuk, roodheid, droogheid). Protopy wijzigt de abnormale afweerreactie en neemt de huidontsteking en de jeuk weg.

### 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U PROTOPY GEBRUIKT

#### Gebruik Protopy niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor tacrolimus of voor één van de andere bestanddelen van Protopy of voor antibiotica van de macrolidegroep (bv. azithromycine, clarithromycine, erythromycine).

#### Wees extra voorzichtig met Protopy

- Protopy zalf is niet goedgekeurd voor kinderen jonger dan 2 jaar. Daarom dient het niet te worden gebruikt in deze leeftijdsgroep. Neem svp contact op met uw arts.
- De veiligheid van het gebruik van Protopy over een lange periode is niet bekend. Een zeer klein aantal mensen die Protopy zalf hebben gebruikt hebben maligniteiten gehad (bijvoorbeeld, huidkanker of lymfomen). Echter, er is geen verband met Protopy zalf behandeling aangetoond.
- Als u geïnfecteerde wondjes heeft. De zalf mag niet op geïnfecteerde wondjes worden aangebracht.
- Bij leverfalen. Raadpleeg uw arts vooraleer Protopy te gebruiken.
- Spreek ook met uw arts voordat u Protopy gaat gebruiken indien u één of meerdere huidmaligniteiten (tumoren) heeft of als u een verzwakt immuunsysteem (onderdrukte afweer) heeft, onafhankelijk van de oorzaak.
- Als u een erfelijke afwijking heeft van de barrièrefunctie van de huid zoals het Netherton's syndroom of als u lijdt aan een veralgemeende erythroderma (ontsteking met roodheid en afschilferen van de gehele huid). Raadpleeg uw arts vooraleer Protopy te gebruiken.

- U moet uw arts informeren als uw lymfeklieren opgezwollen zijn als u met de behandeling begint. Als uw lymfeklieren opzwellen tijdens de behandeling met Protopy moet u uw arts raadplegen.
- Vooraleer u zich laat vaccineren moet u de arts inlichten over het gebruik van Protopy. Tijdens de behandeling en gedurende een zekere periode na de behandeling met Protopy zouden er geen vaccins mogen toegediend worden. Voor levende verzwakte vaccins (zoals mazelen, bof, rubella of orale polio) bedraagt de wachttijd 28 dagen, voor geïnactiveerde vaccins (zoals tetanus, difterie, kinkhoest of griep) 14 dagen.
- Vermijd blootstelling van de huid gedurende lange periodes aan zonlicht of kunstmatig zonlicht zoals zonnebanken. Indien u na het aanbrengen van Protopy buitenshuis gaat, dient u een beschermende zonnecreme aan te brengen en gepaste kledij aan te trekken die de huid beschermen tegen het zonlicht. Vraag tevens uw arts om advies over andere doeltreffende bescherming tegen de zon. Als u een lichttherapie volgt op voorschrift van de arts, dient u uw arts op de hoogte te brengen van het feit dat u Protopy gebruikt. Het is namelijk niet aan te raden Protopy te gebruiken samen met lichttherapie.
- Vermijd contact met de ogen of de slijmvliezen (in de neus of mond).

#### **Inname en gebruik van andere geneesmiddelen en cosmetica**

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

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

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

Voordat u zich laat vaccineren dient u uw arts te vertellen dat u Protopy gebruikt (zie Rubriek “Wees extra voorzichtig met Protopy”).

#### **Gebruik van Protopy met voedsel en drank**

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

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik Protopy niet als u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

### **3. HOE WORDT PROTOPY GEBRUIKT**

Volg bij het gebruik van Protopy nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Breng Protopy in een dunne laag aan op de aangetaste delen van uw huid.

Protopy 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 verwijderen en/of met water wegspoelen.

De behandelde huid mag niet verbonden of ingebonden worden.

Was uw handen na het aanbrengen van Protopy tenzij uiteraard de handen zelf behandeld dienen te worden.

Na het nemen van een bad of een douche moet de huid volledig droog zijn vooraleer Protopy aan te brengen.

Er zijn twee sterktes van Protopy (Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf) beschikbaar voor volwassen patiënten (vanaf 16 jaar en ouder). Uw arts zal beslissen welke sterkte het best gepast is voor u. Gewoonlijk wordt de behandeling gestart met Protopy 0,1% zalf, tweemaal daags, éénmaal 's morgens en éénmaal 's avonds, totdat de symptomen zijn verdwenen. Als de symptomen weer terugkomen, hervat u de behandeling met Protopy 0,1% twee maal daags. 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 andere sterkte, namelijk Protopy 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. De behandeling met Protopy kan herhaald worden als de symptomen heroptreden.

#### **Wat u moet doen als u per ongeluk wat zalf inslikt**

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.

#### **Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Protopy 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.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

## **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Protopy bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Ongeveer de helft van de patiënten die Protopy gebruiken hebben enige vorm van huidirritatie op de plaats van aanbrengen van de zalf. Branderig gevoel en jeuk komen zeer vaak (> 10%) voor. Deze symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig en verdwijnen in het algemeen binnen de week na aanvang van de behandeling met Protopy. Andere vaak voorkomende (> 1%) bijwerkingen zijn roodheid, warmtegevoel, pijn, verhoogde gevoeligheid van de huid (vooral voor warmte en koude), huidtintelingen, uitslag, folliculitis (ontstoken of geïnfecteerde haarfollikels) en virale herpes infecties (bv. gordelroos, gegeneraliseerde herpes simplex infecties). Het blozen van het gezicht of huidirritatie na het drinken van alcohol komt ook vaak voor. Acne is een soms voorkomende bijwerking. Rosacea en Rosacea-gelijklende dermatitis zijn ook gerapporteerd.

Sinds commerciële verkrijgbaarheid hebben een zeer klein aantal mensen die Protopy zalf hebben gebruikt maligniteiten ontwikkeld (bijvoorbeeld van de huid of lymfomen). Echter, een verband met Protopy zalf behandeling aan de hand van het tot nu toe aanwezige bewijs is noch bevestigd, noch ontkracht.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiting is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U PROTOPY**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Protopy niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het doosje en de tube na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.  
Bewaren beneden 25°C.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Protopy

- Het werkzame bestanddeel is tacrolimus monohydraat.  
Eén gram Protopy 0,1% zalf bevat 1,0 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).
- De andere bestanddelen zijn witte zachte paraffine, vloeibare paraffine, propyleencarbonaat, witte bijenwas en harde paraffine.

### Hoe ziet Protopy er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Protopy is een witte tot licht gele zalf. Het is verkrijgbaar in tubes met 10 g, 30 g of 60 g zalf. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht. Protopy is verkrijgbaar in twee sterktes (Protopy 0,03% en Protopy 0,1% zalf).

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Duitsland.

**Fabrikant:** Astellas Ireland Co. Ltd., Killorglin, County Kerry, Ierland.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### България

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

#### Magyarország

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

#### Česká republika

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

#### Malta

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

#### Danmark

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

#### Nederland

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

#### Deutschland

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

#### Norge

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



**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd