

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacrolimus Accord 0,1 % voide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g voidetta sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1,0 mg takrolimuusia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tacrolimus Accord 0,1 % voide on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (16-vuotiaiden tai sitä vanhempien) hoitoon.

Pahenemisvaiheiden hoito

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, eivät sovi.

Ylläpitohoito

Kohtalaisen vaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoito ihottuman pahenemisvaiheiden estämiseksi ja oireettomien aikojen pidentämiseksi potilailla, joiden ihottuma uusiutuu erittäin tihein välein (eli vähintään 4 kertaa vuodessa) ja jotka ovat saaneet vasteen enintään 6 viikon pituisen ylläpitohoidon aikana, kun takrolimuusihoidoa käytettiin kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita).

4.2 Annostus ja antotapa

Tacrolimus Accord -hoidon saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Takrolimuusivoidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, takrolimuusi 0,03 % ja takrolimuusi 0,1 % voiteet.

Annostus

Pahenemisvaiheiden hoito

Tacrolimus Accord -voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa hoidossa ja jaksottaisessa pitkäaikaishoidossa. Hoitoa ei pidä käyttää jatkuvasti.

Tacrolimus Accord-hoito aloitetaan heti, kun oireita ja merkkejä alkaa esiintyä. Kutakin ihoaluetta hoidetaan Tacrolimus Accord -voiteella, kunnes iho on parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita. Tämän jälkeen potilas voi siirtyä ylläpitohoitoon (ks. alla). Hoito tulee aloittaa uudelleen heti, kun ensimmäisiä merkkejä oireiden uusiutumisesta havaitaan.

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Hoito tulee aloittaa Tacrolimus Accord 0,1 % voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä, ja hoitoa jatketaan, kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen hoito Tacrolimus Accord 0,1 % voiteella kahdesti päivässä. Kliinisen tilan salliessa on pyrittävä harventamaan hoitokertoja tai käyttämään miedompaa takrolimuusi 0,03% voidetta.

Yleensä paranemista voidaan havaita viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Vanhukset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että annosmuutokset olisivat tarpeen.

Pediatriset potilaat

2-16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain takrolimuusi 0,03 % voidetta.

Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Ylläpitohoito

Ylläpitohoito sopii potilaille, jotka saavat vasteen enintään 6 viikkoa kestäneen hoidon aikana, kun takrolimuusivoidetta käytetään kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita).

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Aikuispotilaiden (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) tulee käyttää Tacrolimus Accord 0,1 % voidetta. Tacrolimus Accord -voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Tacrolimus Accord -voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, lääkärin tulee arvioida potilaan vointi ja päättää, jatketaanko ylläpitohoitoa edelleen, vaikka yli 12 kuukautta kestävä ylläpito hoidon turvallisuudesta ei ole tietoja.

Jos ihottuma pahenee, voidetta tulee käyttää jälleen kahdesti päivässä (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Vanhukset

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

Pediatriset potilaat

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain takrolimuusi 0,03 % voidetta. Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

Antotapa

Tacrolimus Accord -voidetta levitetään ohuelti ihoalueelle, jolla on ihottumaa tai jolla ihottumaa yleensä esiintyy. Tacrolimus Accord -voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvot, kaula ja taipeet, mutta ei limakalvoille. Tacrolimus Accord -voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla, koska tällaista käyttötapaa ei ole tutkittu potilailla (ks. kohta 4.4).

Potilaita tulee neuvoa välttämään kylpemistä, suihkussa käyntiä ja uimista välittömästi voiteen annostelun jälkeen, koska vesi saattaa huuhtoa lääkkeen pois.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, yleisesti makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tacrolimus Accord -voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultraviolettin valon (UV) käyttöä sekä psoraleenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuojavoiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatetuksella. Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja.

Lääkärin tulee tutkia kaikki hoidetulla ihoalueella ilmenevät muutokset aikaisempaan ihottumaan verrattuna.

Takrolimuusivoiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on heikentynyt ihon läpäisyesteen toiminta, kuten Nethertonin oireyhtymä, lamellaarinen iktyoosi, yleistynyt erythrodermia tai ihonsiirron hyljintäreaktio (GVHD). Nämä ihosairaudet voivat lisätä takrolimuusin imeytymistä. Ei myöskään suositella takrolimuusin käyttöä suun kautta näiden ihosairauksien hoitoon. Markkinoille tulon jälkeen, näiden sairauksien yhteydessä on raportoitu kohonneista takrolimuusin tasoista veressä. Tacrolimus Accordia ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus tila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Tacrolimus Accord -voidetta käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2).

Potilaita, erityisesti lapsia, on arvioitava jatkuvasti Tacrolimus Accord -hoidon aikana hoitovasteen ja hoidon jatkamisen tarpeen toteamiseksi. 12 kuukauden jälkeen tähän arviointiin tulee lapsilla sisältyä Tacrolimus Accord -hoidon keskeyttäminen (ks. kohta 4.2). Tacrolimus Accord -voiteen vaikutusta alle 2-vuotiaiden lasten immuunijärjestelmän kehittymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 4.1).

Tacrolimus Accord sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Annettaessa elinsiirtopotilaille systeemisesti sekä pitkäaikaista voimakasta immunosuppressiohoitoa että kalsineuriinin estäjä lymfooma- ja ihon maligniteettiriskin on todettu lisääntyneen. Tacrolimus Accord -voidetta saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia ja paikallisen immunosuppression merkitystä ei tunneta.

Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Tacrolimus Accord -voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon potilaan kliinisestä tilasta (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8 %) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektioihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottilähdöllä. Hoidon alussa todettava imusolmukesairaus tulee tutkia ja sitä tulee tarkkailla. Jos imusolmukesairauksia esiintyy, on niiden etiologia selvitettävä. Etiologian ollessa epäselvä tai mononukleosin yhteydessä, on harkittava Tacrolimus Accord -hoidon keskeyttämistä. Potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus hoidon aikana, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu. Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille.

Takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Tacrolimus Accord -voiteella, tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Tacrolimus Accord -hoitoon voi liittyä lisääntynyt follikuliitti- ja herpes virus -infektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio) (ks. kohta 4.8). Jos näitä infektioita ilmenee, tulee arvioida Tacrolimus Accord -voiteen käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde.

Perusvoiteita ei saa käyttää samalle alueelle kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Tacrolimus Accord -voiteen laittamista. Muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Systeemisten steroidien tai immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä pois.

Takrolimuusivoiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella.

Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä kätensä voiteen laittamisen jälkeen, ellei käsiä ole tarkoitus hoitaa.

Takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa ja vaikka pitoisuus veressä on paikallishoidon jälkeen matala, voidetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloitu ihmisen iholla, voidaan olettaa, että merkittäviä takrolimuusin metaboliaan vaikuttavia perkutaaneja interaktioita ei ole.

Systeemisesti käytettävä takrolimuusi metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) entsyymien vaikutuksesta. Paikallisesti annosteltavan takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä (< 1,0 ng/ml) ja on epätodennäköistä, että samanaikaisesti annettavilla aineilla, joiden tiedetään olevan CYP3A4-inhibiittoreita, olisi vaikutusta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois ja siksi on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan systeemisesti aineita, joiden tiedetään olevan CYP3A4 inhibiittoreita (esim. erytromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja diltiatseemi) potilaille, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

Pediatriset potilaat

2–11-vuotiaille lapsille tehdyssä interaktiotutkimuksessa selvitettiin seroryhmä C:n *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan kehitetyn proteiinikonjugaattirokotteen käyttöä. Tutkimuksessa ei todettu vaikutusta rokotteen välittömään vasteeseen, immunologisen muistin kehittymiseen eikä vasta-aine- tai soluvälitteiseen immuniteettiin (ks. kohta 5.1).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Fertiliteettitietoja ei ole saatavilla.

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tacrolimus Accord -voidetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ihmistä saadut tiedot osoittavat, että systeemisesti käytetty takrolimuusi erittyy äidinmaitoon. Vaikka kliiniset tiedot osoittavat, että takrolimuusivoiteen systeeminen vaikutus on vähäistä, takrolimuusivoidetta käytettäessä ei suositella rintaruokintaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tacrolimus Accord -voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 50 % potilaista on kokenut haittavaikutuksena jonkin tyyppistä ihoärsytystä hoitoalueella. Polttava tunne ja kutina olivat erittäin yleisiä. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja helpottuivat viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Punoitus oli yleinen ihoärsytykseen liittyvä haittavaikutus. Yleisesti havaittiin myös kuumotusta, kipua, parestesiaa ja ihottumaa annostuspaikassa. Alkoholi-intoleranssi (kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen) oli tavallinen.

Potilaiden riski saada follikuliitti, akne ja herpes virus -infektioita voi lisääntyä.

Alla on listattu systeemisen elinluokituksen mukaisesti haittavaikutukset, joiden voidaan epäillä liittyvän hoitoon. Esiintymistiheys on jaoteltu hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaisiin ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Systeeminen elinluokitus	Hyvin yleinen $\geq 1/10$	Yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$	Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Ei tiedossa (ei voi arvioida käytettävissä olevan aineiston perusteella)
Infektiot		Paikallinen ihotulehdus erityisestä etiologiasta riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: Herpes ekseema, Follikuliitti, Herpes simplex, Herpes simplex -viruksen aiheuttama infektio, Kaposin variselliforminen eruptio*		Silmän herpesinfektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys)		

		alkoholijuoman nauttimisen jälkeen)		
Hermosto		Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)		
Iho ja ihonalainen kudosis		Kutina, ihoärsytys [§]	Akne*	Ruusufinni* Lentigo*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan polttelu, Annostuspaikan kutina	Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma, annostuspaikan yliherkkyys		Annostuspaikan turvotus*
Tutkimukset				Kohonnut lääkkeen taso* (ks. kohta 4.4)

* Haittavaikutuksia on raportoitu käytössä, markkinoille tulon jälkeen

[§] Haittavaikutus on raportoitu Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen faasin III kliinisissä tutkimuksissa

Markkinoille tulon jälkeen

Maligniteetteja, mm. iholymfoomia (ihon T-solulymfoomia) ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää on todettu takrolimuusivoidetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Ylläpitohoito

Kun (kahdesti viikossa annosteltavaa) ylläpitohoitoa tutkittiin aikuisilla ja lapsilla, joilla oli keskivaikkea tai vaikea atooppinen ihottuma, seuraavia haittavaikutuksia havaittiin esiintyvän useammin kuin verrokkiryhmässä: hoidettavan alueen märkärupi (7,7 % lapsilla) ja hoidettavan alueen infektiot (6,4 % lapsilla ja 6,3 % aikuisilla).

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

Jos valmistetta nautitaan, voivat yleiset tukitoimenpiteet olla paikallaan. Näihin kuuluvat vitaalitoimintojen seuraaminen ja kliinisen statuksen havainnoiminen. Oksettamista tai vatsahuuhtelua ei suositella voidepohjan ominaisuuksien vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AH01

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutusmekanismia atooppisessa ihottumassa ei täysin ymmärretä. Vaikka seuraavia havaintoja on tehty, ei näiden havaintojen kliinistä merkitystä atooppisessa ihottumassa tiedetä. Sitoutumalla erityiseen sytoplasman immunofiiliin (FKBP12) takrolimuusi inhiboi kalsiumista riippuvia T-solu-singaalin välittymisjärjestelmiä, jolloin transkriptio estyy ja, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja muiden sytokiinien, kuten GM-CSF, TNF- α ja INF- γ , synteesi estyy.

In vitro takrolimuusi vähentää T-soluihin kohdistuvaa stimulatorista aktiivisuutta normaali ihosta erillään olevissa Langerhansin soluissa. Takrolimuusin on myös osoitettu inhiboivan inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista ihon syöttösoluista, basofiileista ja eosinofiileista.

Eläimillä takrolimuusivoide helpottaa kokeellisia ja spontaaneja tulehdusreaktiomalleja, jotka vastaavat ihmisen atooppista ihottumaa. Takrolimuusivoide ei ohentanut eläinten ihoa eikä aiheuttanut ihon atrofiaa.

Atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla iholeesioiden paraneminen takrolimuusivoidehoidon aikana liittyi Fc-reseptorien vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Takrolimuusivoiteen teho ja turvallisuus on arvioitu yli 18 500 innovaattorin takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasien I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään kuuden merkittävimmän tutkimuksen tulokset.

Kuuden kuukauden randomisoidussa kaksoissokko-, monikeskustutkimuksessa annosteltiin 0,1 % takrolimuusivoideita kaksi kertaa päivässä aikuisille, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoitoa verrattiin paikalliseen kortikosteroidihoitoon (0,1 % hydrokortisonibutyaatti vartalolle ja raajoille, 1 % hydrokortisoniasetaatti kasvoille ja kaulaan). Ensisijainen päätepiste oli vasteen suuruus kolmantena kuukautena. Vaste määritettiin niiden potilaiden määränä, joilla paranemista tapahtui vähintään 60 % mEASI:ssa (modifioitu ihottuma-alue ja vaikeusasteindeksi) lähtötason ja kolmen kuukauden välillä. Vaste 0,1 % takrolimuusiryhmässä (71,6 %) oli merkittävästi suurempi kuin paikallista kortikosteroidihoitoa saaneessa ryhmässä (50,8 %; $p < 0,001$; Taulukko 1). Kuuden kuukauden kuluttua saatu vaste oli verrattavissa kolmen kuukauden tuloksiin.

Taulukko 1 Innovaattorin 0,1 % voiteen teho verrattuna paikalliseen kortikosteroidiin kolmantena kuukautena

	Paikallinen kortikosteroidihoito § (N=485)	Takrolimuusi 0,1% (N=487)
Vaste \geq 60 % paraneminen mEASI:ssa (ensisijainen päätepiste)§§	50,8 %	71,6 %
Paraneminen \geq 90 %, lääkärin yleisarvio	28,5 %	47,7 %

§ Paikallinen kortikosteroidihoito = vartalolle ja raajoille 0,1 % hydrokortisonibutyaatti, kasvoille ja kaulalle 1 % hydrokortisoniasetaatti

§§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Useimpien hättävääikutusten esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa hoitoryhmissä. Ihon polttelua, herpes simplexii, alkoholi-intoleranssia (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholi-juoman nauttimisen jälkeen), ihon pistelyä, liihakerkkätuntoisuutta, aknea ja sieni-ihottumaa ilmeni useammin takrolimuusihoitoryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Toisessa tutkimuksessa 2–15-vuotiaat lapset, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma, saivat kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan 0,03 % takrolimuusivoideetta, 0,1 % takrolimuusivoideetta tai 1 % hydrokortisoniasetaattivoideetta. Ensisijainen päätepiste oli mEASI:n AUC (area under the curve) prosentteina perustason keskiarvosta hoitajakson aikana. Tämän randomisoidun kaksoissokko-, monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että 0,03 % ja 0,1 % takrolimuusivoiteet olivat merkittävästi tehokkaampia ($p < 0,001$, molemmilla) kuin 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (Taulukko 2).

Taulukko 2 Innovaattorin voiteiden teho verrattuna paikalliseen 1 % hydrokortisoniasetaattiin kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % (N=185)	Takrolimuusi 0,03 % (N=189)	Takrolimuusi 0,1 % (N=186)
Mediaani mEASI prosentteina perustason AUC:n keskiarvosta (ensisijainen päätepiste)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Paraneminen ≥ 90 %, lääkärin yleisarvio	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Alhaisempi arvo = suurempi paraneminen

Paikallista ihon polttelua oli enemmän takrolimuusihoitoryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Kutina väheni ajan kuluessa takrolimuusiryhmässä, mutta ei hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Kolmannessa randomisoidussa monikeskus-, kaksoissokkotutkimuksessa oli tarkoituksena arvioida kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä annosteltavan 0,03 % takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen. Tutkimus tehtiin lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kolme viikkoa.

Taulukko 3 Innovaattorin voiteiden teho verrattuna paikalliseen 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % kaksi kertaa päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kerran päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kaksi kertaa päivässä (N=210)
Mediaani mEASI:n prosentuaalinen pieneneminen (ensisijainen päätepiste)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %

Paraneminen ≥ 90 %, lääkäriin yleisarvio	13,6 %	27,8 %	36,7 %
---	--------	--------	--------

§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Ensisijainen päätepiste määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienenemisenä perustasolta hoidon loppuun. Tilastollisesti merkittävästi parempi paraneminen osoitettiin kerran tai kahdesti päivässä annosteltavalla 0,03 % takrolimuusivoiteella verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan hydrokortisoniasetaattivoiteeseen ($p < 0,001$, molemmissa). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03 % takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Paikallinen ihon polttelu oli voimakkaampaa takrolimuusivoideryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Neljännessä tutkimuksessa noin 800 potilasta (2-vuotiaita ja sitä vanhempia) saivat 0,1 % takrolimuusivoidetta jaksottaisesti tai jatkuvasti avoimessa, pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa neljän vuoden ajan, 300 potilasta saivat hoitoa vähintään kolme vuotta ja 79 potilasta vähintään 42 kuukautta. Perustasolta tapahtuviin muutoksiin EASI:ssa ja kehon ihottuma-alueilla perustuen havaittiin atooppisen ihottuman paranemista iästä riippumatta kaikissa myöhemmissä ajankohdissa. Lisäksi kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu todisteita tehon heikkenemisestä. Yleisesti haittavaikutuksilla oli taipumusta vähentyä hoidon kestäessä kaikilla potilailla iästä riippumatta. Kolme tavallisimmin havaittua haittavaikutusta olivat flunssan kaltaiset oireet (vilustuminen, nuha, influenssa, ylemmät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

Takrolimuusivoiteen käytön turvallisuutta ja tehoa lievän, keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman ylläpito-hoidossa arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joihin osallistui 524 potilasta. Toiseen tutkimukseen otettiin aikuispotilaita (≥ 16 vuotta) ja toiseen lapsipotilaita (2–15 vuotta). Molemmissa tutkimuksissa potilaat, joiden sairaus oli aktiivinen, otettiin avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana ihottuma-alueita hoidettiin takrolimuusivoiteella kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes ihon paranemisen pistemäärä saavutti ennalta määrätyn raja-arvon (tutkijan yleisarvio ≤ 2 eli iho oli parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita). Tämän jälkeen potilaat siirrettiin kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun vaiheeseen enintään 12 kk ajaksi. Heidät satunnaistettiin käyttämään joko takrolimuusivoidetta (0,1 % aikuisilla ja 0,03 % lapsilla) tai vehikkeliä kerran vuorokaudessa kahdesti viikossa, maanantaisin ja torstaisin. Jos ihottuma uusiutui, potilaat saivat avoimena hoitona takrolimuusivoidetta kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes tutkijan yleisarviopisteet palasivat ≤ 2 pisteen tasolle.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden kaksoissokkoutetun, kontrolloidun hoitovaiheen aikana esiintyneiden ihottuman pahenemisvaiheiden määrä, joiden aikana tarvittiin "runsasta hoitoa" (määritelmä: ihottuman pahenemisvaihe, jonka yhteydessä tutkijan yleisarviopisteet olivat 3–5 [keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea ihottuma] uusiutumisen vaiheen ensimmäisenä päivänä ja joka vaati yli 7 päivää kestänyttä hoitoa). Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että takrolimuusivoiteen käyttö kahdesti viikossa paransi sekä ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtumien tuloksia 12 kk aikana yhdistetyssä potilaspopulaatiossa, johon kuului lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita. Erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä, kun tutkimuksen alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin yhdistettyä populaatiota, johon kuului vain keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita (taulukko 4). Tutkimuksissa ei havaittu mitään haittatapahtumia, joita ei olisi ilmoitettu jo aiemmin.

Taulukko 4 Alkuperäisvalmisteen teho (keskivaikeaa tai vaikeaa ihottumaa sairastavien osapopulaatio) verrattuna vehikkeliin

	Aikuiset, ≥ 16 v		Lapset, 2–15 v	
	Takrolimuusi 0,1 % kahdesti viikossa (N=80)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=73)	Takrolimuusi 0,03 % kahdesti viikossa (N=78)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=75)
Runsasta hoitoa vaatineiden pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei runsasta hoitoa vaatinutta pahenemisvaihetta, %)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta, joka vaati runsasta hoitoa	142 vrk	15 vrk	217 vrk	36 vrk
Pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei lainkaan pahenemisvaihteita, %)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta	123 vrk	14 vrk	146 vrk	17 vrk
Pahenemisvaiheiden hoitopäivien prosenttiosuuden keskiarvo (keskihajonta)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat: $p < 0,001$ takrolimuusivoiteen eduksi (0,1 % voide aikuisilla ja 0,03 % voide lapsilla)

Seitsemän kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa ja randomisoidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa arvioitiin rokotuksella saatavaa immuunivastetta pediatriisilla potilailla (ikä 2–11 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Toisessa haarassa potilaita hoidettiin takrolimuusi 0,03 % voiteella (n=121) kahdesti päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes ihottuma parani. Vertailuhaarassa potilaat saivat 1-prosenttista hydrokortisoniasetaattivoideetta päähän ja kaulaan sekä 0,1-prosenttista hydrokortisonibutyaattivoideetta vartaloon ja raajoihin (n=111) kahdesti päivässä kahden viikon ajan ja sen jälkeen hydrokortisoniasetaattivoideetta kahdesti päivässä kaikille alueille, joilla ihottumaa esiintyi. Tänä aikana kaikki potilaat ja verrokkit (n=44) saivat proteiinikonjugaattia sisältäneen perus- ja tehosterokotteen *Neisseria meningitidis* seroryhmää C vastaan.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rokotteella saavutettujen vasteiden osuus, joka määriteltiin seuraavasti: niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden seerumin bakteerivastainetiteri oli vähintään 8 viikon 5 käynnillä. Viikon 5 vasteiden analyysien tulokset vastasivat toisiaan eri hoitoryhmissä (hydrokortisoni 98,3 %, takrolimuusivoide 95,4 %; 7–11-vuotiaat: 100 % kummassakin haarassa). Verrokkiryhmän tulokset olivat samankaltaiset. Vaikutusta rokotteen ensivasteeseen ei todettu.

Tacrolimus Accord 0,1 %voiteen kliininen teho ja turvallisuus

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun, kolmihaaraiseen, rinnakkaisryhmin tehtyyn monikeskustutkimukseen, jossa tutkittiin terapeutista vastaavuutta, osallistui 650 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kuusi viikkoa. Kaikkiaan 650 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan joko Tacrolimus Accord 0,1 % voidetta, takrolimuusi-alkuperäisvalmiste 0,1 % voidetta tai lumevalmistetta [vehikkeli (voidepohja)]. Potilaat saivat yhtä tutkimusvalmistetta kahdesti vuorokaudessa kuuden viikon ajan suhteessa 2:2:1. Hoitoaara määritettiin satunnaistamisaikataulun mukaan. Potilaat kävivät klinikalla yhdeksän eri kertaa suhteellisen turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi.

Kaikkien ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien arviointiin otettiin protokollan mukaisen (PP) potilasjoukon ja hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon potilaat. Kaikista 650 potilaasta 547 potilasta täytti PP-joukon edellytykset ja 630 potilasta ITT-joukon edellytykset. Ensisijaisen päätetapahtuman määritelmänä oli EASI (Eczema Area and Severity Index) -kokonaispisteiden keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta (%-CFB) sekä PP- että ITT-joukossa.

Taulukko 5 Keskimääräiset EASI-pisteet PP-joukossa:

Muuttuja	Tacrolimus Accord 0,1 % voide (N = 220)	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide (N = 224)	Lumevalmiste (N = 103)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet lähtötilanteessa	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet hoidon lopussa (viikko 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
EASI-kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon loppuun	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Taulukko 6 Keskimääräiset EASI-pisteet ITT-joukossa:

Muuttuja	Tacrolimus Accord 0,1 % voide (N = 253)	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide (N = 251)	Lumevalmiste (N = 126)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet lähtötilanteessa	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet hoidon lopussa (viikko 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
EASI-kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon loppuun	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Taulukko 7 Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen teho alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteeseen verrattuna viikolla 6

Muuttujat	Tacrolimus Accord 0,1 % voide verrattuna alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteeseen kahdesti vuorokaudessa
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB PP-joukossa	-2,23 % (95 %:n luottamusväli: -8,60–4,13 %) (N = 547)
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB ITT-joukossa	-3,52 % (95 %:n luottamusväli: -11,01–3,97 %) (N = 630)

Tutkittavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen EASI-kokonaispisteiden keskimääräisen lähtötilanteeseen verrattun %-muutoksen eron 95 %:n luottamusväli PP-joukossa asetuu ennalta määritettyihin rajoihin (-15,00 %, 15,00 %) terapeuttilisen vastaavuuden osalta.

Taulukko 8 Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen teho verrattuna lumevalmisteeseen viikolla 6

Muuttujat	Tacrolimus Accord 0,1 % voide kahdesti vuorokaudessa	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide kahdesti vuorokaudessa
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB PP-joukossa lumevalmisteeseen verrattuna	28,46 % (97,5 %:n luottamusväli: 19,62–37,30 %) (N = 547)	30,70 % (97,5 %:n luottamusväli: 21,88–39,51 %) (N = 547)
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB ITT-joukossa lumevalmisteeseen verrattuna	35,26 % (97,5 %:n luottamusväli: 25,12–45,41 %) (N = 630)	38,78 % (97,5 %:n luottamusväli: 28,62–48,95 %) (N = 630)

Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen vs. lumevoiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen vs. lumevalmisteen EASI-kokonaispisteiden keskimääräisen lähtötilanteeseen verrattun %-muutoksen eron 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0 PP-joukossa, mikä osoittaa Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen paremmuuden lumevalmisteeseen verrattuna.

Useimpien haittatapahtumien esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa takrolimuusivoideita saaneissa hoitoryhmissä. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia olivat annostuspaikan kipu, annostuspaikan kutina, kutina, polttava tunne iholla, annostuspaikan yliherkkyys, ihon ärsytys, annostuspaikan näppylät, annostuspaikan kuumotus ja atooppinen ihottuma. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia yhdessäkään ryhmässä tutkimuksen aikana.

5.2 Farmakokineetiikka

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeemiset pitoisuudet paikallisen annostelun jälkeen ovat alhaisia ja mitattavissa olevat pitoisuudet ohimeneviä.

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset kerta-annoksella tai toistuvan annostelun tutkimukset takrolimuusivoiteella ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeeminen altistus on vähäistä tai sitä ei tapahdu lainkaan.

Pienimmät kohdepitoisuudet systeemisen immunosuppression saavuttamiseksi suun kautta otettavalla takrolimuusilla ovat elinsiirtopotilailla 5-20 ng/ml. Useimmilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla (aikuisia ja lapsia), joita hoidettiin kerta-annoksella tai toistuvasti annostellulla takrolimuusivoiteella (0,03-0,1 %), ja yli 5-kuukautisilla lapsilla, joita hoidettiin takrolimuusivoiteella (0,03 %), olivat veripitoisuudet < 1,0 ng/ml. Havaitut 1,0 ng/ml ylittävät veripitoisuudet alenivat nopeasti. Systeeminen altistus lisääntyy hoidettavan alueen suurentuessa. Kuitenkin ihon parantuessa paikallisesti annostellusta takrolimuusista imeytynyt määrä ja imeytymisnopeus molemmat pienenevät. Aikuisilla ja lapsilla, joilla hoidettava ihoala on keskimäärin 50 %, on takrolimuusivoiteesta peräisin olevan takrolimuusin systeeminen altistus (esim. AUC) noin 30 kertaa pienempi kuin munuais- ja maksasiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiivisiä annoksia suun kautta. Alhaisinta takrolimuusin veripitoisuutta, jolla on systeemistä vaikutusta, ei tiedetä. Hoidettaessa potilaita (aikuisia ja lapsia) pitkiä aikoja (enintään vuoden ajan) takrolimuusivoiteella ei havaittu merkkejä takrolimuusin systeemisestä kumuloitumisesta.

Jakautuminen

Koska takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä, ei takrolimuusin voimakkaalla proteiineihin sitoutumisella (> 98,8 %) ole oletettavasti kliinistä merkitystä.

Paikallisen takrolimuusivoiteen annostelun jälkeen takrolimuusi jakautuu selektiivisesti ihoon ja kulkeutuminen verenkiertoon on minimaalista.

Metabolia

Ihmisen iholla tapahtuvaa takrolimuusivoiteen metaboliaa ei voida mitata. Systeeminen takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4-entsyymien kautta.

Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annosteltuna takrolimuusin puhdistuma on osoittautunut vähäiseksi.

Keskimääräinen totaali-clearance on noin 2,25 l/h. Systeemisen takrolimuusin maksapuhdistuma voi heiketä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4 inhibiittoreita.

Annosteltaessa voidetta toistuvasti paikallisesti arvioitiin takrolimuusin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi aikuisilla 75 tuntia ja lapsilla 65 tuntia.

Pediatriset potilaat

Paikallisesti käytetyn takrolimuusin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla eli systeeminen altistus oli erittäin vähäistä eikä merkkejä kumuloitumisesta havaittu (ks. yllä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyyys

Takrolimuusivoiteen tai voidepohjan toistuvaan paikalliseen annosteluun rotilla, kaneilla ja minisioilla liittyi lieviä ihomuutoksia kuten punoitusta, turvotusta ja näppyliitä.

Takrolimuusin pitkäaikainen paikallinen käyttö rotilla johti systeemiseen toksisuuteen, johon kuului munuais-, haima-, silmä ja hermostomuutoksia. Muutokset aiheutuivat voimakkaasta systeemisestä altistuksesta jyrsijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3 %) oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naarailla.

Kanit ovat osoittaneet erityistä herkkyyttä laskimonsisäisesti annosteltavaa takrolimuusia kohtaan, palautuvia kardiotoksisia vaikutuksia on havaittu.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* kokeissa ei ole tullut esille takrolimuusin genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisyys

Systeemisissä karsinogeenisyyskokeissa hiirillä (18 kuukautta) ja rotilla (24 kuukautta) ei havaittu takrolimuusilla olevan karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä 24-kuukauden ihokarsinogeenisyystutkimuksessa 0,1 % voiteella ei havaittu ihokasvaimia. Samassa tutkimuksessa mitattiin lymfoomien määrän lisääntyneen, mikä liittyi suureen systeemiseen altistukseen.

Fotokarsinogeenisyystutkimuksessa karvattomia albinohiiriä hoidettiin jatkuvasti takrolimuusivoiteella ja UV-säteillä. Takrolimuusivoiteella hoidetuilla eläimillä havaittiin tilastollisesti merkittävä lyheneminen ajassa, joka kului ihokasvaimen kehittymiseen (suomusolukarsinooma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. Epäselvää on, johtuuko takrolimuusin vaikutus systeemisestä immunosuppressiosta vai paikallisesta vaikutuksesta. Ihmiseen kohdistuva riski ei ole poissuljettavissa, sillä paikallisen immunosuppression mahdollisuutta takrolimuusivoiteen pitkäaikaikäiskäytössä ei tiedetä.

Lisääntymistoksisuus

Alkio/sikiö toksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emoille. Urospuolisilla rotilla havaittiin sperman toimintahäiriöitä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Valkovaseliiini
Nestemäinen parafiini
Propyleenikarbonaatti
Valkovaha
Kiinteä parafiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton putki: 2 vuotta
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 90 päivää

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiinilaminaattiputki, jossa pienitiheyspolyetyleeninen sisäkerros ja valkea polypropyleeninen kierrekorkki.
Pakkauskoot: 10 g, 30 g ja 60 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32746

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.01.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.12.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tacrolimus Accord 0,1 % salva

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g salva innehåller takrolimusmonohydrat motsvarande 1,0 mg takrolimus.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Salva

Vit till något gulaktig salva.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tacrolimus Accord 0,1 % salva är avsett för vuxna och ungdomar (från 16 år)

Behandling av eksemutbrott

Vuxna och ungdomar (från 16 år)

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

Underhållsbehandling

Behandling av måttlig till svår atopisk dermatit för att förhindra uppkomsten av eksemutbrott och för att förlänga de utbrottsfria perioderna hos patienter som har frekventa sjukdomsutbrott (d.v.s. 4 gånger per år eller oftare), och som har svarat på initial behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen under maximalt 6 veckor (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Tacrolimus Accord ska initieras av läkare som har erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopisk dermatit.

Takrolimus finns i två styrkor, takrolimus 0,03% och takrolimus 0,1% salva.

Dosering

Behandling av eksemutbrott

Tacrolimus Accord kan användas för korttidsbehandling och intermittent långtidsbehandling.

Behandlingen bör inte vara kontinuerlig under lång tid.

Behandling med Tacrolimus Accord ska påbörjas när de första tecknen och symtomen uppträder.

Varje drabbat hudområde ska behandlas med Tacrolimus Accord salva tills lesionen har läkt ut, nästan läkt ut eller besvären bara är milda. Därefter anses underhållsbehandling vara lämpligt (se nedan). Vid första tecken på att sjukdomssymtomen återkommer (eksemutbrott), bör behandlingen återupptas.

Vuxna och ungdomar (från 16 år)

Behandlingen inleds med Tacrolimus Accord 0,1% två gånger dagligen och ska fortgå tills lesionen är utläkt. Om symtomen återkommer bör behandling med Tacrolimus Accord 0,1% två gånger dagligen påbörjas igen. Man bör försöka minska applikationsfrekvensen eller använda den lägre styrkan takrolimus 0,03% salva om det kliniska tillståndet tillåter detta.

Generellt ses förbättring inom en vecka efter att behandlingen påbörjats. Om ingen förbättring ses efter två veckors behandling bör andra behandlingsalternativ övervägas.

Äldre patienter

Specifika studier på äldre personer har inte utförts. Den samlade kliniska erfarenheten från denna patientpopulation tyder dock på att dosjustering inte är nödvändig.

Pediatrisk population

Endast takrolimus 0,03% salva ska användas på barn från 2 till 16 år.

Tacrolimus Accord salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

Underhållsbehandling

Underhållsbehandling är lämplig för patienter som svarar på upp till 6 veckors behandling med takrolimus salva 2 gånger dagligen (lesionen utläkt, nästan utläkt eller milda besvär).

Vuxna och ungdomar (från 16 år)

Vuxna patienter (16 år och äldre) bör använda Tacrolimus Accord 0,1% salva.

Tacrolimus Accord salva ska användas en gång per dag två dagar i veckan (t.ex. måndag och torsdag) på de hudområden där atopiskt eksem vanligtvis uppträder, för att förebygga att eksemutbrott utvecklas. Mellan applikationstillfällena ska det gå 2-3 dagar utan Tacrolimus Accord behandling.

Efter 12 månaders behandling, ska patientens tillstånd utvärderas av läkare, för att avgöra om underhållsbehandlingen ska fortsätta, trots att det saknas säkerhetsdata för underhållsbehandling längre än 12 månader.

Om tecken på eksemutbrott återkommer, ska behandling två gånger dagligen återupptas (se Behandling av eksemutbrott ovan).

Äldre patienter

Specifika studier på äldre personer har inte utförts (se Behandling av eksemutbrott ovan).

Pediatrisk population

Endast takrolimus 0,03% salva ska användas på barn från 2 till 16 års ålder.

Tacrolimus Accord salva ska inte användas på barn under 2 år förrän mer data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Tacrolimus Accord salva ska appliceras i ett tunt lager på drabbade eller vanligen drabbade hudområden. Tacrolimus Accord salva kan användas på alla kroppsdelar inklusive ansikte, hals och flexurområden, dock inte på slemhinnor. Tacrolimus Accord salva ska inte appliceras under oklusion, eftersom detta administreringsätt inte har studerats på patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter bör rådas att inte bada, duscha eller simma omedelbart efter att ha applicerat salvan, då vatten kan tvätta bort läkemedlet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, makrolider i allmänhet, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Uppkomst av nya förändringar, som avviker från hur eksemet på behandlingsområdet tidigare har sett ut, bör undersökas av läkare.

Användning av takrolimussalva rekommenderas inte till patienter med hudbarriärdefekter, såsom Nethertons syndrom, lamellär iktyos, generell erythrodermi eller kutan GvH-sjukdom (Graft versus Host). Dessa hudsjukdomar kan öka den systemiska absorptionen av takrolimus. Oral användning av takrolimus rekommenderas inte heller för behandling av dessa hudsjukdomar. Efter introduktion på marknaden har fall med förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid dessa sjukdomar rapporterats. Tacrolimus Accord ska inte användas av patienter med nedärvd eller förvärvad förändring av immunförsvaret eller av patienter med behandling som orsakar immunosuppression.

Försiktighet ska vidtas om Tacrolimus Accord ges till patienter, speciellt barn, som över lång tid ska behandlas på ett omfattande hudområde (se avsnitt 4.2). Patienter, särskilt barn, ska utvärderas kontinuerligt under behandlingen med Tacrolimus Accord med avseende på behandlingssvar och det fortsatta behovet av behandlingen. Efter 12 månader bör denna utvärdering hos barn omfatta ett uppehåll i Tacrolimus Accord behandlingen (se avsnitt 4.2). Det har inte fastställts hur effekten av behandling med Tacrolimus Accord salva påverkar immunsystemet under utveckling hos barn under 2 år (se avsnitt 4.1).

Tacrolimus Accord innehåller den aktiva substansen takrolimus, en calcineurinhämmare. Hos transplantationspatienter har långvarig systemisk exponering för intensiv immunosuppression efter systemisk administrering av calcineurinhämmare, associerats med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter.

Patienter med atopisk dermatit och som behandlats med takrolimus har inte funnits ha signifikanta systemiska nivåer av takrolimus och rollen av lokal immunosuppression är okänd.

Baserat på resultaten från långtidsstudier och erfarenhet har inget samband mellan behandling med Tacrolimus Accord salva och utveckling av maligniteter bekräftats, men inga definitiva slutsatser kan dras. Det rekommenderas att takrolimussalvan används med den lägsta styrkan och den lägsta frekvensen under kortast möjliga tid, utifrån läkarens bedömning av det kliniska tillståndet (se avsnitt 4.2).

Lymfadenopati rapporterades mindre ofta (0,8%) i de kliniska prövningarna. Flertalet av dessa fall var relaterade till en infektion (hud, luftvägar, tänder) och gick över efter lämplig antibiotikabehandling. Lymfadenopati som är känd vid initiering av behandling bör undersökas och hållas under observation. Vid lymfadenopati som inte är övergående bör etiologin för lymfadenopatin utredas. Vid avsaknad av säker etiologi för lymfadenopatin eller vid akut infektiös mononukleos bör man överväga att avbryta behandlingen med Tacrolimus Accord. Patienter som utvecklar lymfadenopati under behandlingen ska övervakas för att säkerställa att lymfadenopatin är övergående. Patienter med atopisk dermatit är predisponerade för ytliga hudinfektioner.

Takrolimus salva har inte utvärderats beträffande effekt och säkerhet vid behandling av infekterad atopisk dermatit. Innan behandling med Tacrolimus Accord salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som ska behandlas vara utläkta. Behandling med Tacrolimus Accord kan medföra en ökad risk för follikulit och herpesvirusinfektioner (herpes simplex-dermatit [eczema herpeticum], herpes simplex [munsår], Kaposi varicelliforma-eruption) (se avsnitt 4.8). Vid dessa typer av infektioner bör en utvärdering av risk-nytta förhållandet för användning med Tacrolimus Accord göras.

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Formella interaktionsstudier med lokalbehandling har inte utförts med takrolimus salva.

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

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

Pediatrisk population

En interaktionsstudie med proteinkonjugerat vaccin mot *Neisseria meningitidis* serotyp C har utförts på barn 2 - 11 år. Ingen effekt kunde påvisas på det primära vaccinationssvaret, utvecklingen av immunologiskt skydd eller humoral och cell-medierad immunitet (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med takrolimus salva saknas. Djurstudier har påvisat reproduktionstoxicitet efter systemisk administrering (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Tacrolimus Accord salva ska inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjölk efter systemisk administrering. Trots att kliniska data har visat att systemisk exponering är låg vid användning av takrolimus salva, rekommenderas inte amning vid behandling med takrolimus salva.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tacrolimus Accord salva har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

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

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

Organsystemklass	Mycket vanliga $\geq 1/10$	Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$	Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer		Lokal hudinfektion oavsett specifik etiologi, vilket omfattar men inte är begränsat till: Eczema herpeticum, fOLLIKULIT, Herpes simplex, herpesvirusinfektion, Kaposi varicelliformaeruption		Herpesinfektion i ögat*
Metabolism och nutrition		Alkoholintolerans (rodnad i ansiktet eller hudirritation efter intag av alkoholhaltig dryck)		
Centrala och perifera nervsystemet		Parestesier och dysestesier (hyperestesi, brännande känsla)		
Hud och subkutan vävnad		Klåda Hudirritation ^s	Akne*	Rosacea* Lentigo*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Brännande känsla på applikationsstället, klåda på applikationsstället	Värmekänsla på applikationsstället, erytem på applikationsstället, smärta på applikationsstället, irritation på applikationsstället, parestesi på applikationsstället, utslag på applikationsstället, överkänslighet på applikationsstället ^s		Ödem på applikationsstället*
Undersökningar				Förhöjd läkemedelsnivå* (se avsnitt 4.4).

* Biverkningen har rapporterats under användning efter introduktion på marknaden.

^s Biverkningen har rapporterats under fas III-klinisk prövning av Tacrolimus Accord 0,1 % salva

Post marketing

Fall av malignitet, såsom hud (d.v.s. kutana t-cellslymfom) eller andra former av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använder takrolimussalva (se avsnitt 4.4).

Underhållsbehandling

I en studie av underhållsbehandling (två gånger per vecka) hos vuxna och barn med måttlig till svår atopisk dermatit, förekom följande biverkningar oftare än i kontrollgruppen: impetigo på applikationsstället (7,7% hos barn) och infektioner på applikationsstället (6,4% hos barn och 6,3% hos vuxna).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser vid lokal administrering är osannolik.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11AH01

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Verkningsmekanismen för takrolimus vid atopisk dermatit är inte fullständigt klarlagd. Följande har setts, men den kliniska signifikansen av dessa observationer vid atopisk dermatit är okänd. Via bindning till ett specifikt immunofilin (FKBP12) i cytoplasma hämmar takrolimus kalciumberoende signalledningsvägar i T-cellerna och hindrar därmed transkriptionen och syntesen av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 och andra cytokiner såsom GM-CSF, TNF- α och IFN- γ .

In vitro, i Langerhansceller som isolerats från normal human hud, minskar takrolimus den stimulerande effekten på T-celler. Takrolimus har också visats hämma frisättningen av inflammatoriska mediatorer från mastceller i huden, basofiler och eosinofiler. Hos djur hämmar takrolimus salva inflammatoriska reaktioner i experimentella och spontana dermatitmodeller som liknar atopisk dermatit hos människa. Takrolimus salva minskade inte hudens tjocklek och gav inte hudatrofi hos djur.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos takrolimus salva har utvärderats hos mer än 18 500 patienter som behandlats med innovatörens takrolimus salva i kliniska prövningar fas I till fas III. Data från sex större prövningar presenteras här.

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

Tabell 1 Effekt av innovatörens 0,1 % salva jämfört med topikal kortikosteroid efter 3 månader

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

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

§§ högre värde = större förbättring

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

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

Tabell 2 Effekt av innovatörens salva jämfört med hydrokortisonacetat 1% vid vecka 3

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

§ lägre värden = större förbättring

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

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

Tabell 3 Effekt av innovatörens salva jämfört med hydrokortisonacetat 1% vid vecka 3

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

§ högre värde = större förbättring

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

I den fjärde studien erhöll ungefär 800 patienter (ålder ≥ 2 år) 0,1% takrolimus salva intermittent eller kontinuerligt i en öppen säkerhetslångtidsstudie under upp till fyra år, varav 300 patienter behandlades under minst tre år och 79 patienter behandlades under minst 42 månader. Baserat på förändringen från utgångsvärdet med avseende på EASI-skattning och berörd kroppsytta var den atopiska dermatiten hos patienterna förbättrad vid alla påföljande tidpunkter oberoende av ålder. Dessutom sågs ingen minskning i effekt under studiens gång. Den totala biverkningsfrekvensen hos patienterna oberoende

av ålder tenderade att minska allt eftersom studien fortgick. De tre vanligaste biverkningarna som rapporterades var influensaliknande symtom (förkylning, influensa, övre luftvägsinfektion etc.), klåda och brännande känsla i huden. Inga biverkningar som inte rapporterats i kortare och/eller tidigare studier sågs i denna långtidsstudie.

I två multicenterstudier, fas III, med likartad design, utvärderades effekt och säkerhet för takrolimus salva vid underhållsbehandling av mild till svår atopisk dermatit hos 524 patienter. I den ena studien ingick vuxna patienter (≥ 16 år) och i den andra barn (2 – 15 år). I båda studierna fick patienter med aktiv sjukdom inleda med en öppen behandlingsperiod, under vilken de behandlade eksemet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor, tills förbättringen hade uppnått ett fördefinierat värde (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2 , d.v.s. utläkt, nästan utläkt eller milda besvär). Därefter gick patienterna vidare till en dubbelblind sjukdomskontrollperiod (DCP) under maximalt 12 månader. Patienterna randomiserades till att få antingen takrolimus salva (0,1% för vuxna; 0,03% för barn) eller vehikel, en gång dagligen två dagar per vecka på måndagar och torsdagar. Vid eksemutbrott behandlades patienterna öppet med takrolimus salva två gånger dagligen under maximalt 6 veckor tills IGA-värdet återgick till ≤ 2 .

Den primära utvärderingsvariabeln i båda studierna var antalet eksemutbrott som krävde en aktiv behandling under DCP-perioden. Detta definierades som en försämring med ett IGA-värde på 3 – 5 (d.v.s. måttlig, svår och mycket svår sjukdom) under utbrottets första dag och som krävde mer än 7 dagars behandling. Båda studierna visade en signifikant nytta med takrolimusbehandling två gånger per vecka under en 12-månadersperiod, vad gäller den primära utvärderingsvariabeln och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna i den samlade patientpopulationen med mild till svår atopisk dermatit. I en subanalys av den samlade patientpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit förblev dessa skillnader statistiskt signifikanta (Tabell 4). Inga nya biverkningar rapporterades i de här studierna.

Tabell 4 Effekt (subpopulationen med måttlig till svår atopisk dermatit) av innovatörens salva jämfört med vehikel

	Vuxna, \geq 16 år		Barn, 2-15 år	
	Takrolimus 0,1% två gånger per vecka (N=80)	Vehikel två gånger per vecka (N=73)	Takrolimus 0,03% två gånger per vecka (N=78)	Vehikel två gånger per vecka (N=75)
Medianantalet eksemutbrott som krävde aktiv behandling, justerat för "time at risk" (% patienter utan eksemutbrott som krävde aktiv behandling)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediantid till första eksemutbrottet som krävde aktiv behandling	142 dagar	15 dagar	217 dagar	36 dagar
Medianantal eksemutbrott justerat för "time at risk" (% patienter utan något eksemutbrott)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediantid till det första eksemutbrottet	123 dagar	14 dagar	146 dagar	17 dagar
Medelvärde (standardavvikelse) i procent för antalet dagar med behandling av eksemutbrott.	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

P<0,001 till fördel för takrolimus salva, 0,1% (vuxna) och 0,03% (barn), för den primära och de viktigaste sekundära utvärderingsvariablerna.

En sju månaders, dubbelblind, randomiserad parallellgruppsstudie utfördes på pediatrika patienter (2 - 11 år) med måttlig till svår atopisk dermatit. I den ena behandlingsarmen fick patienterna takrolimus 0,03% salva (n=121) två gånger dagligen i 3 veckor och därefter en gång per dag tills lesionerna hade läkt ut. I den jämförande behandlingsarmen fick patienterna 1% hydrokortisonacetatsalva (HA) till huvud och hals och 0,1% hydrokortisonbutyratsalva till kropp och extremiteter (n=111) två gånger dagligen i 2 veckor och sedan HA två gånger dagligen till alla drabbade områden. Under denna period fick alla patienter och kontroller (n=44) primärimmunisering och en påfyllnadsdos med proteinkonjugatvaccin mot *Nisseria meningitidis*, serotyp C.

Primär endpoint i denna studie var svarsfrekvensen på vaccinationen, definierad som procentandelen patienter med en serumbaktericid-antikropps (SBA)-titer \geq 8, vid besöket vecka 5. Analys av svarsfrekvensen vecka 5, uppvisade ekvivalens mellan behandlingsgrupperna (hydrokortison 98,3%, takrolimus salva 95,4%; 7-11 år: 100% i båda behandlingsarmarna). Resultaten i kontrollgruppen var liknande.

Det primära vaccinationssvaret påverkades inte.

Klinisk effekt och säkerhetsdata för Tacrolimus Accord 0,1 % salva

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, parallell, multicenter, terapeutisk ekvivalensstudie med tre armar inkluderades 650 vuxna patienter med måttlig till svår atopisk dermatit. Behandlingslängden var upp till 6 veckor. Totalt 650 patienter skulle randomiseras och doseras i kvoten 2:2:1 för Tacrolimus Accord 0,1 % salva, innovatörens takrolimus 0,1 % salva eller placebo (vehikel [salvbasen]). Patienterna fick någon av studieprodukterna två gånger dagligen under sex veckor med kvoten 2:2:1. Behandlingsarmen fastställdes av randomiseringsschemat. Patienterna besökte kliniken vid 9 olika tillfällen för jämförande säkerhets- och effektbedömning.

Patienter inkluderade i populationerna per-protokoll (PP) eller intent-to-treat (ITT) användes för utvärdering av alla primära och sekundära utvärderingsvariabler. Av 650 patienter var 547 patienter kvalificerade för PP-set och 630 patienter för ITT-set. Den primära utvärderingsvariabeln definierades som genomsnittlig % förändring från utgångsvärdet (% CFB) i EASI totalpoäng för PP- och ITT-set.

Tabell 5 Genomsnittlig EASI-poäng för PP-set:

Parameter	Tacrolimus Accord 0,1 % salva (N=220)	Innovatörens 0,1 % salva (N=224)	Placebo (N=103)
Genomsnittlig (SD) EASI totalpoäng vid utgångsvärdet	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Genomsnittlig (SD) EASI totalpoäng vid avslutad behandling (vecka 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Absolut förändring från utgångsvärdet till avslutad behandling i EASI totalpoäng	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabell 6 Genomsnittlig EASI-poäng för ITT-set:

Parameter	Tacrolimus Accord 0,1 % salva (N=253)	Innovatörens 0,1 % salva (N=251)	Placebo (N=126)
Genomsnittlig (SD) EASI totalpoäng vid utgångsvärdet	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Genomsnittlig (SD) EASI totalpoäng vid avslutad behandling (vecka 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Absolut förändring från utgångsvärdet till avslutad behandling i EASI totalpoäng	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabell 7 Effekt av Tacrolimus Accord 0,1 % salva mot innovatörens 0,1 % salva vid vecka 6

Parametrar	Tacrolimus Accord 0,1 % salva mot innovatörens 0,1 % salva två gånger dagligen
Genomsnittlig % CFB i EASI totalpoäng för PP-set	-2,23 % (95 % KI: -8,60 % till 4,13 %) (N=547)
Genomsnittlig % CFB i EASI totalpoäng för ITT-set	-3,52 % (95 % KI: -11,01 % till 3,97 %) (N=630)

95 % KI för skillnaden i genomsnittlig % förändring av EASI totalpoäng från utgångsvärde för test mot innovatörens produkt för PP-set ligger inom den förspecificerade gränsen (-15,00 %, 15,00 %) för terapeutisk ekvivalens.

Tabell 8 Effekt av Tacrolimus Accord 0,1 % salva och innovatörens 0,1 % salva jämfört med placebo vid vecka 6

Parametrar	Tacrolimus Accord 0,1 % salva två gånger dagligen	Innovatörens 0,1 % salva två gånger dagligen
Genomsnittlig % CFB i EASI totalpoäng för PP-set jämfört med placebo	28,46 % (97,5 % KI: 19,62 % till 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 % KI: 21,88 % till 39,51 %) (N=547)
Genomsnittlig % CFB i EASI totalpoäng för ITT-set jämfört med placebo	35,26 % (97,5 % KI: 25,12 % till 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % KI: 28,62 % till 48,95 %) (N=630)

Den nedre gränsen på 97,5% KI för skillnaden i genomsnittlig % förändring av EASI totalpoäng från utgångsvärdet för Tacrolimus Accord 0,1 % salva kontra placebo och innovatörens 0,1 % salva kontra placebo är större än 0 för PP-set, vilket bevisar överlägsenheten för Tacrolimus Accord 0,1 % salva och innovatörens 0,1 % salva jämfört med placebo.

Incidensen och typen av de flesta biverkningar var liknande i de två behandlingsgrupperna med takrolimus salva. De vanligaste rapporterade biverkningarna var smärta vid applikationsstället, klåda vid applikationsstället, klåda, brännande känsla på huden, överkänslighet vid applikationsstället, hudirritation, papler vid applikationsstället, värme vid applikationsstället och atopisk dermatit. Inga kliniskt relevanta förändringar av laboratorievärden eller vitala tecken sågs i någon av behandlingsgrupperna under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Måldalkoncentrationerna för systemisk immunsuppression för oralt takrolimus är 5-20 ng/ml hos transplantationspatienter. Flertalet patienter med atopisk dermatit (vuxna och barn) som behandlades med engångsadministrering eller upprepad administrering av takrolimus salva (0,03 - 0,1%) och spädbarn 5 månader och äldre som behandlades med takrolimus salva (0,03%) hade blodkoncentrationer

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

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

Elimination

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

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

Pediatrisk population

Takrolimus farmakokinetik efter topikal administrering liknar den som rapporterats för vuxna, med minimal systemisk exponering och utan tecken på ackumulering (se ovan).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet efter upprepad dosering och lokal tolerans

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

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

Mutagenicitet

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

Karcinogenicitet

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

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

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

Reproduktionstoxicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vitt vaselin

Flytande paraffin

Propylenkarbonat

Vitt vax
Fast paraffin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad tub: 2 år
Efter första öppnandet: 90 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tuber av aluminiumlaminat med innerskikt av lågdensitetspolyeten med vitt skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlekar: 10 g, 30 g och 60 g

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32746

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22.01.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.12.2022