

1. LEGEMIDLETS NAVN

Takrolimus Accord 0,1 % salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g salve inneholder takrolimusmonohydrat tilsvarende 1,0 mg takrolimus.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve

En hvit til svakt gulaktig salve.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Takrolimus Accord 0,1 % salve er indisert til voksne og ungdom (16 år og eldre).

Behandling av oppblussing

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som ikke responderer tilstrekkelig på eller er intolerante overfor konvensjonell terapi som f.eks. kortikosteroider til lokal bruk.

Vedlikeholdsbehandling

Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt for å forebygge oppblussing og forlenge intervallene uten oppblussing hos pasienter med hyppige forverringer av sykdommen (dvs. fire ganger eller mer per år) og som har hatt en initiell respons på maksimalt seks ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Takrolimus Accord bør initieres av leger med erfaring i diagnostisering og behandling av atopisk dermatitt.

Takrolimus er tilgjengelig i to styrker, takrolimus 0,03 % og takrolimus 0,1 % salve.

Dosering

Behandling av oppblussing Takrolimus Accord kan brukes som korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig over en lengre periode.

Behandling med Takrolimus Accord bør startes ved første tegn til symptomer. Alle affiserte områder av huden bør behandles med Takrolimus Accord salve til lesjonene er leget, nesten leget eller bare lett affisert.

Deretter anses pasientene egnet for vedlikeholdsbehandling (se under). Ved første tegn på tilbakefall (oppblussing) av symptomene, bør behandling startes på nytt.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Behandling bør startes med Takrolimus Accord 0,1 % to ganger daglig og behandlingen bør fortsette inntil lesjonen er leget. Dersom symptomene kommer tilbake bør behandling med Takrolimus Accord

0,1 % to ganger daglig startes på nytt. Det bør gjøres et forsøk på å redusere applikasjonshyppigheten eller på å bruke den svakere takrolimus 0,03 % salven dersom den kliniske tilstanden tillater dette.

Generelt sees bedring innen en uke etter behandlingsstart. Dersom det ikke sees tegn til bedring etter to ukers behandling bør andre behandlingsalternativer vurderes.

Eldre personer

Det er ikke utført spesifikke studier på eldre personer. Imidlertid tilsier klinisk erfaring med denne pasientgruppen at dosejustering ikke er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 2 til 16 år bør bruke den lavere styrken takrolimus 0,03 % salve.

Takrolimus Accord salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Vedlikeholdsbehandling

Pasienter som responderer på inntil 6 ukers behandling med takrolimus salve to ganger daglig (lesjoner leget, nesten leget eller lett affisert) kan gå over til vedlikeholdsbehandling.

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Voksne pasienter (16 år og eldre) bør bruke Takrolimus Accord 0,1 % salve. Takrolimus Accord salve bør påføres én gang daglig to ganger i uken (f.eks mandag og torsdag) på områder som vanligvis affiseres av atopisk eksem for å forhindre forverring og oppblussing. Mellom påføringene bør det være 2–3 dager uten behandling med Takrolimus Accord.

Etter 12 måneders behandling bør legen vurdere pasientens tilstand og avgjøre om fortsatt vedlikeholdsbehandling er indisert, da det ikke finnes sikkerhetsdata for behandling utover 12 måneder.

Ved tegn til ny oppblussing, bør det startes behandling to ganger daglig (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Eldre personer

Det er ikke gjort spesifikke studier hos eldre personer (se avsnittet om behandling av oppblussing over).

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 2 til 16 år bør bruke den lavere styrken takrolimus 0,03 % salve.

Takrolimus Accord salve bør ikke brukes til barn under 2 år før ytterligere data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Takrolimus Accord salve bør påføres som et tynt lag på de affiserte eller vanligvis affiserte hudområder. Takrolimus Accord salve kan brukes på alle deler av kroppen, inkludert ansikt, hals og bøyefurer, men ikke på slimhinner. Takrolimus Accord salve skal ikke brukes under okklusjon, fordi denne administrasjonsmåten ikke er studert hos pasienter (se pkt. 4.4).

Pasienter bør rådes til ikke å bade, dusje eller svømme umiddelbart etter påføring av salven. Vannet kan vaske bort legemidlet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, makrolider generelt, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksponering av huden for sollys bør begrenses, og bruk av ultrafiolett (UV) lys fra solarium, behandling med UVB eller UVA i kombinasjon med psoralener (PUVA) bør unngås ved bruk av Takrolimus Accord (se pkt. 5.3). Legene bør gi pasientene råd angående egnede beskyttelsesmetoder mot sol, slik som begrensning av oppholdstid i sola, bruk av et solbeskyttende middel og tildekking av huden med egnede plagg. Takrolimus Accord salve bør ikke påføres lesjoner som anses som potensielt maligne eller premaligne.

Utvikling av alle nye endringer på et behandlet område, og som er forskjellig fra tidligere eksem, bør vurderes av legen.

Bruk av takrolimus salve anbefales ikke for pasienter med en hudbarrieredefekt slik som Nethertons syndrom, lamellær iktyose, generell erythrodermi, pyoderma gangrenosum eller kutan transplantat-mot-vert sykdom. Disse hudtilstandene kan øke systemisk absorpsjon av takrolimus. Oral bruk av takrolimus anbefales heller ikke for behandling av disse hudtilstandene. Tilfeller av økte blodnivåer av takrolimus har blitt rapportert etter markedsføring for disse tilstandene. Takrolimus Accord bør ikke brukes hos pasienter med medfødt eller ervervet immunsvekkelse eller hos pasienter som får behandling som forårsaker immunsuppresjon.

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Takrolimus Accord over lengre tid hos pasienter der store hudområder er berørt, spesielt hos barn (se pkt. 4.2). Pasienter, særlig barn må evalueres fortløpende ved behandling med Takrolimus Accord med tanke på behandlingsrespons og for å avgjøre behovet for fortsatt behandling. Etter 12 måneders behandling bør denne vurderingen inkludere seponering av Takrolimus Accord-behandlingen hos barn (se pkt. 4.2). Effekten av behandling med Takrolimus Accord salve på immunsystemet hos barn under 2 år, hvor immunsystemet er under utvikling, er enda ikke klarlagt (se pkt. 4.1).

Takrolimus Accord inneholder virkestoffet takrolimus, som er en kalsineurinhemmer. Hos transplantasjonspasienter er langvarig systemisk eksponering for kraftig immunsuppresjon etter systemisk administrering av kalsineurinhemmere forbundet med økt risiko for å utvikle lymfomer og hudmaligniteter.

Det er ikke funnet betydelige systemiske takrolimusnivåer hos pasienter med atopisk dermatitt som har fått behandling med takrolimus, og rollen til lokal immunsuppresjon er ukjent.

Basert på resultatene fra langtidsstudier og erfaring, er en sammenheng mellom behandling med Takrolimus Accord salve og utvikling av maligniteter ikke blitt bekreftet, men det kan ikke trekkes sikre konklusjoner. Det anbefales å bruke takrolimus salve av laveste styrke med laveste frekvens og korteste nødvendige varighet som avgjort ved legens evaluering av den kliniske tilstanden (se pkt. 4.2).

Lymfadenopati var mindre hyppig (0,8 %) rapportert i kliniske studier. De fleste av disse tilfellene hadde sammenheng med infeksjoner (hud, luftveier, tenner) og ble behandlet med egnede antibiotika. Lymfadenopati som er til stede ved oppstart av behandlingen bør utredes og holdes under oppsikt. Ved vedvarende lymfadenopati bør etiologien undersøkes. I fravær av en klar etiologi for lymfadenopati eller ved akutt infeksøs mononukleose, bør seponering av Takrolimus Accord vurderes. Pasienter som utvikler lymfadenopati under behandling, bør overvåkes for å sikre at lymfadenopati går over. Pasienter med atopisk dermatitt er predisponerte for overfladiske hudinfeksjoner.

Takrolimus salve har ikke vært vurdert med hensyn på sikkerhet og effekt i behandling av klinisk infisert atopisk dermatitt. Før start av behandling med Takrolimus Accord salve bør kliniske infeksjoner på behandlingsstedet være leget. Behandling med Takrolimus Accord kan være forbundet med økt risiko for follikulitt og infeksjoner med herpesvirus (herpes simplex-dermatitt (herpetisk eksem), herpes simplex (forkjølelssår), Kaposi varicelliform eruption) (se pkt. 4.8). Dersom noen av disse infeksjonene er tilstede, bør risikoen forbundet med bruk av Takrolimus Accord vurderes opp mot fordelene.

Mykgjørende kremer bør ikke påføres på samme område innen 2 timer før og 2 timer etter påføring av Takrolimus Accord salve. Samtidig bruk av andre preparater til lokal bruk har ikke vært vurdert. Det er ingen erfaring med samtidig bruk av systemiske steroider eller immunsupprimerende midler.

Forsiktighet bør utvises for å unngå kontakt med øyne og slimhinner. Dersom salven ved et uhell påføres disse stedene, bør den tørkes nøye av og/eller skylles av med vann.

Bruk av takrolimus salve ved okklusjonsbehandling har ikke vært undersøkt hos pasienter. Bruk av dekkbandasje anbefales ikke.

Som for andre legemidler til lokal bruk bør pasientene vaske hendene etter påføring, dersom ikke hendene skal behandles.

Takrolimus metaboliseres i utstrakt grad i leveren, og selv om blodkonsentrasjonene er lave etter topisk behandling bør salven brukes med forsiktighet hos pasienter med leversvikt (se pkt. 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Formelle interaksjonsstudier med legemidler til lokal bruk og takrolimus salve har ikke vært utført.

Takrolimus metaboliseres ikke i huden hos mennesker, noe som indikerer at det ikke er potensiale for perkutane interaksjoner som kan påvirke metabolismen av takrolimus.

Systemisk tilgjengelig takrolimus metaboliseres via hepatisk cytokrom P4503A4 (CYP3A4). Systemisk eksponering etter lokal påføring av takrolimus salve er lav (< 1,0 ng/ml) og påvirkes sannsynligvis ikke av samtidig bruk av andre midler som er kjente hemmere av CYP3A4. Muligheten for interaksjoner kan imidlertid ikke utelukkes, og samtidig systemisk bruk av kjente CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, itraconazol, ketokonazol og diltiazem) hos pasienter med utbredt og/eller erythroderm sykdom bør gjøres med forsiktighet.

Pediatrisk populasjon

En interaksjonsstudie med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serogruppe C er studert hos barn i alderen 2–11 år. Det ble ikke sett noen effekt på umiddelbar respons på vaksinen, generering av immunologisk minne eller humoral og cellemediert immunitet (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige fertilitetsdata.

Graviditet

Det er ingen relevante data på bruk av takrolimus salve hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter systemisk administrasjon (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ukjent.

Takrolimus Accord salve bør ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Data fra mennesker viser at etter systemisk administrasjon, skilles takrolimus ut i morsmelken. Selv om kliniske data har vist at systemisk eksponering etter påføring av takrolimus salve er lav, anbefales ikke amming under behandling med takrolimus salve.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Takrolimus Accord salve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier opplevde ca. 50 % av pasientene en eller annen form for uønsket hudirritasjon på applikasjonsstedet. Brennende følelse og pruritus var svært vanlig. Disse var vanligvis av mild til moderat alvorlighetsgrad og hadde en tendens til å gå over innen en uke etter påbegynt behandling. Erytem var en vanlig bivirkning i huden. Følelse av varme, smerte, parestesi og utslett på applikasjonsstedet har også vært hyppig observert. Alkoholintoleranse (ansiktsrødme eller hudirritasjoner etter inntak av alkoholholdige drikker) var vanlig.

Pasientene kan få økt risiko for follikulitt, akne og herpesvirusinfeksjoner.

Bivirkninger med mistenkt sammenheng med behandlingen er listet nedenfor etter organklasser. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige $\geq 1/10$	Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Lokal hudinfeksjon uavhengig av spesifikk etiologi, inkludert men ikke begrenset til: Eczema herpeticum, Follikulitt, Herpes simplex, Herpesvirusinfeksjon, Kaposi's varicelliform eruption*		Herpes øyeinfeksjon*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Alkoholintoleranse (ansiktsrødme eller hudirritasjon etter inntak av alkoholholdig drikk)		
Nevrologiske sykdommer		Parestesier og dysestesier (hyperestesi, brennende følelse)		
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus, hudirritasjon [§]	Akne*	Rosacea*, lentigo*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Brennende følelse på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet	Varme på applikasjonsstedet, erytem på applikasjonsstedet, smerter på applikasjonsstedet, irritasjon på		Ødem på applikasjonsstedet*

		applikasjonsstedet, parestesi på applikasjonsstedet, utslett på applikasjonsstedet		
Undersøkelser				Økt legemiddelnivå* (se pkt. 4.4)

* Bivirkningen ble rapportert etter markedsføring.

§ Bivirkningen ble rapportert under den kliniske fase III studien av Takrolimus Accord 0,1 % salve

Etter markedsføring

Tilfeller av maligniteter, inkludert hudlymfom (dvs. kutane T-cellelymfomer) og andre typer lymfom, samt hudkreft, er rapportert hos pasienter som bruker takrolimus salve (se pkt. 4.4).

Vedlikeholdsbehandling

I en studie med vedlikeholdsbehandling (behandling to ganger i uken) hos voksne og barn med moderat og alvorlig atopisk dermatitt, ble følgende bivirkninger sett oftere enn hos kontrollgruppen: impetigo på applikasjonsstedet (7,7 % hos barn) og infeksjoner på applikasjonsstedet (6,4 % hos barn og 6,3 % hos voksne).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering etter lokal administrasjon er ikke sannsynlig.

Dersom legemidlet svelges, kan igangsetting av generelle tiltak være hensiktsmessig. Dette kan omfatte overvåking av vitale funksjoner og observasjon av klinisk status. På grunn av egenskapene til salvens hjelpestoffer anbefales ikke framkalling av brekninger og oppkast eller ventrikkeltømming/-skylling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, ATC-kode: D11A H01

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Virkningsmekanismen til takrolimus ved atopisk dermatitt er ikke fullstendig klarlagt. Selv om følgende er blitt observert, er den kliniske betydningen av disse observasjonene ved atopisk dermatitt ikke kjent.

Via binding til et spesifikt cytoplasmatiske immunofilin (FKBP12) hemmer takrolimus kalsiumavhengige signaltransduksjonsveier i T-celler og hindrer dermed transkripsjon og syntese av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF- α and IFN- γ .

I *in vitro*-forsøk med Langerhans-celler isolert fra normal hud hos mennesker, reduserte takrolimus cellenes stimulatoriske effekt overfor T-celler. Takrolimus er også vist å hemme frigjøring av inflammatoriske mediatorer fra mastceller, basofile celler og eosinofile celler i huden.

Takrolimus salve hemmet inflammatoriske reaksjoner hos dyr i eksperimentelle og spontane dermatittmodeller som ligner human atopisk dermatitt. Takrolimus salve reduserte ikke hudtykkelsen eller forårsaket hudatrofi hos dyr.

Hos pasienter med atopisk dermatitt var bedring av hudlesjoner under behandling med takrolimus salve forbundet med redusert uttrykk av Fc-reseptorer på Langerhans-celler og en reduksjon av cellenes

hyperstimulatoriske aktivitet overfor T-celler. Takrolimus salve påvirker ikke kollagensyntese hos mennesker.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av takrolimus salve har vært vurdert hos mer enn 18 500 pasienter som har fått behandling med Protopic salver i kliniske fase I–III studier. Data fra seks hovedstudier presenteres her.

I en seks måneders dobbeltblindet, randomisert multisenterstudie ble takrolimus 0,1 % salve administrert to ganger daglig til voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt og sammenlignet med et regime basert på et lokalt kortikosteroid (hydrokortisonbutyrat 0,1 % på kropp og ekstremiteter, hydrokortisonacetat 1 % på ansikt og hals). Det primære endepunktet var responsraten etter 3 måneder, definert som andelen pasienter som viste minst 60 % forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til 3 måneder etter studiestart. Responsraten i gruppen som fikk takrolimus 0,1 % (71,6 %) var signifikant høyere enn i gruppen som fikk lokal kortikosteroidbasert behandling (50,8 %; $p < 0,001$; tabell 1). Responsratene ved 6 måneder etter studiestart var lik resultatene ved 3 måneder.

Tabell 1 Effekt av Prototopic 0,1 % salve sammenlignet med lokalt kortikosteroid 3 måneder etter studiestart

	Regime med lokalt kortikosteroid§ (N=485)	Takrolimus 0,1 % (N=487)
Responsrate på ≥ 60 % forbedring i mEASI (primært endepunkt)§§	50,8 %	71,6 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	28,5 %	47,7 %

§ regime med lokalt kortikosteroid = hydrokortisonbutyrat 0,1 % på kropp og ekstremiteter, hydrokortisonacetat 1 % på ansikt og hals

§§ høyere verdier = større forbedring

Hyppigheten av og egenskapene til de fleste bivirkningene var lik i de to behandlingsgruppene. Brennende følelse i huden, herpes simplex, alkoholintoleranse (ansiktsrødme eller økt hudsensitivitet etter inntak av alkohol), kribling i huden, hyperestesi, akne og soppdermatitt forekom hyppigere i gruppen som fikk behandling med takrolimus. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den andre studien fikk barn i alderen 2 til 15 år med moderat til alvorlig atopisk dermatitt behandling med takrolimus 0,03 % salve, takrolimus 0,1 % salve eller hydrokortisonacetat 1 % salve to ganger daglig i tre uker. Det primære endepunktet var arealet under kurven (AUC) av mEASI, gitt som prosentandelen av gjennomsnittet for behandlingsperioden i forhold til baseline. Resultatene i denne dobbeltblindede, randomiserte multisenterstudien viste at takrolimus 0,03 % og 0,1 % salve har signifikant større effekt ($p < 0,001$ for begge) enn hydrokortisonacetat 1 % salve (tabell 2).

Tabell 2 Effekt av Protopic salver sammenlignet med hydrokortisonacetat 1 % salve 3 uker etter studiestart

	Hydrokortisonacetat 1 % (N=185)	Takrolimus 0,03 % (N=189)	Takrolimus 0,1 % (N=186)
Median mEASI som prosentandel av gjennomsnittet av AUC i forhold til baseline (primært endepunkt)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %

Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	15,7 %	38,5 %	48,4 %
---	--------	--------	--------

§ lavere verdier = større forbedring

Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk behandling med takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Forekomsten av pruritus gikk ned over tid i takrolimusgruppene, men ikke i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

Hensikten med den tredje dobbeltblindede, randomiserte multisenterstudien var å vurdere effekten og sikkerheten av takrolimus 0,03 % salve applisert én eller to ganger daglig og sammenligne med administrering av hydrocortisonacetat 1 % salve to ganger daglig til barn med moderat til alvorlig atopisk dermatitt. Behandlingsvarigheten var opptil tre uker.

Tabell 3 Effekt av Protopric salver sammenlignet med hydrokortisonacetat 1 % salve 3 uker etter studiestart

	Hydrokortisonacetat 1 % to ganger daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % én gang daglig (N=207)	Takrolimus 0,03 % to ganger daglig (N=210)
Median mEASI prosentvis nedgang (primært endepunkt)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Forbedring ≥ 90 %, legens totale vurdering	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ høyere verdier = større forbedring

Det primære endepunktet var definert som prosentvis nedgang i mEASI fra starten til slutten av behandlingen. En statistisk signifikant større forbedring ble vist etter behandling med takrolimus 0,03 % salve én eller to ganger daglig sammenlignet med behandling med hydrokortisonacetat salve to ganger daglig ($p < 0,001$ for begge). Behandling med takrolimus 0,03 % salve to ganger daglig var mer effektiv enn administrering én gang daglig (tabell 3). Hyppigheten av lokal brennende følelse i huden var høyere i gruppene som fikk takrolimus enn i hydrokortisongruppen. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale funksjoner i noen av behandlingsgruppene i løpet av studien.

I den fjerde studien fikk ca. 800 pasienter (i alderen ≥ 2 år) intermitterende eller kontinuerlig behandling med takrolimus 0,1 % salve i en åpen langtidssikkerhetsstudie i opptil fire år. 300 pasienter fikk behandling i minst tre år, og 79 pasienter fikk behandling i minst 42 måneder. Basert på endringene fra baseline i EASI-score og arealet av kroppsoverflaten som var berørt, viste pasientene, uavhengig av alder, en forbedring i atopisk dermatitt ved alle tidspunkter. I tillegg var det ingen tegn til redusert effekt så lenge studien varte. For alle pasientene, uavhengig av alder, syntes den totale forekomsten av bivirkninger å gå ned i løpet av studien. De tre vanligste bivirkningene som ble rapportert var influensalignende symptomer (forkjølelse, influensa, øvre luftveisinfeksjon etc.), pruritus og brennende følelse i huden. Ingen bivirkninger som ikke tidligere har vært rapportert ved kortvarig bruk og/eller i tidligere studier ble observert i denne langtidsstudien.

Effekt og sikkerhet for takrolimus salve ved vedlikeholdsbehandling av mild til alvorlig atopisk dermatitt ble vurdert hos 524 pasienter i to kliniske fase III multisenterstudier med lignende design, én hos voksne pasienter (≥ 16 år) og én hos barn (2–15 år). I begge studiene gikk pasientene med aktiv sykdom inn i en åpen periode der affiserte lesjoner ble behandlet med takrolimus salve to ganger daglig, inntil bedring hadde nådd et forhåndsdefinert mål ("Investigator's Global Assessment" (IGA) ≤ 2 , dvs. leget, nesten leget eller mild sykdomsgrad), i løpet av maksimalt 6 uker. Deretter gikk pasientene over i en dobbeltblindet sykdomskontrollperiode i inntil 12 måneder. Pasientene ble randomisert til enten takrolimus salve (0,1 % til voksne, 0,03 % til barn) eller placebo (hjelpestoffer), én gang daglig to ganger i uken, mandager og torsdager. Dersom det oppsto en forverring av

sykdommen fikk pasientene åpen behandling med takrolimus salve to ganger daglig i maksimalt 6 uker inntil IGA gikk tilbake til ≤ 2 .

Det primære endepunktet i begge studiene var antall forverringar av sykdommen som krevde en betydelig terapeutisk intervensjon i den dobbeltblinde perioden, definert som en forverring med IGA på 3–5 (dvs. moderat, alvorlig og svært alvorlig sykdom) på den første dagen av oppblussingen, og som krevde behandling i mer enn 7 dager. I en samlet pasientpopulasjon med mild til alvorlig atopisk dermatitt, viste begge studiene en signifikant fordel ved behandling med takrolimus salve to ganger i uken med hensyn til det primære og viktigste sekundære endepunktet i løpet av en periode på 12 måneder. I en undergruppeanalyse av samlet pasientpopulasjon med moderat til alvorlig atopisk dermatitt var disse forskjellene fortsatt statistisk signifikante (tabell 4). I disse studiene ble det ikke sett bivirkninger som ikke var rapportert tidligere.

Tabell 4 Effekt (undergruppe med moderat til alvorlig sykdom) av Protopic salver sammenlignet med placebo (hjelpetoffer)

	Voksne ≥ 16 år		Barn, 2–15 år	
	Takrolimus 0,1 % to ganger i uken (N=80)	Placebo to ganger i uken (N=73)	Takrolimus 0,03 % to ganger i uken (N=78)	Placebo to ganger i uken (N=75)
Median antall sykdomsforverringar som krevde betydelig intervensjon justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten sykdomsforverringar som krevde betydelig intervensjon)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Median tid til første sykdomsforverring som krevde betydelig intervensjon	142 dager	15 dager	217 dager	36 dager
Median antall sykdomsforverringar justert for tid med risiko (prosentandel av pasienter uten perioder med sykdomsforverringar)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Median tid til første sykdomsforverring	123 dager	14 dager	146 dager	17 dager
Gjennomsnittlig (SD) prosentandel av dager med behandling av sykdomsforverringar	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ i favør av takrolimus salve 0,1 % (voksne) og 0,03 % (barn) for det primære og viktigste sekundære endepunktet

En syv måneders, dobbeltblindet, randomisert parallellgruppestudie hos pediatriiske pasienter (2–11 år) med moderat til alvorlig atopisk eksem ble utført. I en arm fikk pasientene takrolimus 0,03 % salve (n=121) to ganger daglig i 3 uker, og deretter én gang daglig til symptomfrihet. I den sammenlignende armen fikk pasientene hydrokortisonacetat 1 % salve (HA) for hode og hals og hydrokortisonbutyrat 0,1 % salve for overkropp og ekstremiteter (n=111) to ganger daglig i 2 uker og deretter HA to ganger daglig på alle affiserte områder. I løpet av denne perioden fikk alle pasienter og kontrollgruppen (n=44)

primær immunisering og revaksinering med proteinkonjugert vaksine mot *Neisseria meningitidis* serogruppe C.

Det primære endepunktet for denne studien var responsraten til vaksinen, definert som prosentandelen pasienter med serum baktericid antistofftiter (SBA) ≥ 8 ved uke 5. Analyse av responsraten ved uke 5 viste ekvivalens mellom behandlingsgruppene (hydrokortison 98,3 %, takrolimus salve 95,4 %, 7–11 år, 100 % i begge armer). Resultatene i kontrollgruppen var tilsvarende.

Den primære responsen på vaksinen ble ikke påvirket.

Kliniske effekt- og sikkerhetsdata for Takrolimus Accord 0,1 % salve

I en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, tre-armet, parallelt tilordnet, multisenterstudie med fokus på terapeutisk ekvivalens, ble 650 voksne pasienter med moderat til alvorlig atopisk dermatitt inkludert. Behandlingen varte i opptil 6 uker. Totalt 650 pasienter ble randomisert og dosert i forholdet 2:2:1 med Takrolimus Accord 0,1 % salve, Protopic 0,1 % salve eller placebo [hjelpestoffer (salvebasen)]. Pasienter fikk ett av studielegemidlene to ganger daglig i 6 uker i forholdet 2:2:1. Behandlingsarmen ble bestemt ved bruk av randomiseringsplanen. Pasienter besøkte klinikken ved 9 ulike anledninger for komparativ sikkerhets- og effektevaluering.

Pasienter inkludert i per-protokoll (PP)- og ITT (intent-to-treat)-populasjonene ble brukt til evalueringen av alle primære og sekundære endepunkter. Av de 650 pasientene ble 547 pasienter kvalifisert til PP-gruppen og 630 pasienter ble kvalifisert til ITT-gruppen. Det primære endepunktet ble definert som gjennomsnittlig % endring fra baseline (% CFB) i EASI total score for PP- og ITT-gruppene.

Tabell 5 Gjennomsnittlig EASI-score for PP-gruppen

Parameter	Takrolimus Accord 0,1 % salve (N=220)	Protopic 0,1 % salve (N=224)	Placebo (N=103)
Gjennomsnittlig (SD) EASI total score ved baseline	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Gjennomsnittlig (SD) EASI total score ved behandlingsslutt (uke 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Absolutt endring fra baseline til behandlingsslutt i EASI total score	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabell 6 Gjennomsnittlig EASI-score for ITT-gruppen

Parameter	Takrolimus Accord 0,1 % salve (N=253)	Protopic 0,1 % salve (N=251)	Placebo (N=126)
Gjennomsnittlig (SD) EASI total score ved baseline	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Gjennomsnittlig (SD) EASI total score ved behandlingsslutt (uke 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Absolutt endring fra baseline til behandlingsslutt i EASI total score	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabell 7 Effekt av Takrolimus Accord 0,1 % salve vs Protopic 0,1 % salve ved uke 6

Parametere	Takrolimus Accord 0,1 % salve vs iProtopic 0,1 % salve to ganger daglig
Gjennomsnittlig % CFB i EASI total score for PP-gruppen	-2,23 % (95 % KI: -8,60 % til 4,13 %) (N=547)
Gjennomsnittlig % CFB i EASI total score for ITT-gruppen	-3,52 % (95 % KI: -11,01 % til 3,97 %) (N=630)

95 % KI for forskjell i gjennomsnittlig % endring av EASI total score fra baseline for testprodukt versus originallegemidlet for PP-gruppen ligger innenfor den forhåndsdefinerte grensen (-15,00 %, 15,00 %) for terapeutisk ekvivalens.

Tabell 8 Effekt av Takrolimus Accord 0,1 % salve og Protopic 0,1 % salve sammenlignet med placebo ved uke 6

Parametere	Takrolimus Accord 0,1 % salve to ganger daglig	Protopic 0,1 % salve to ganger daglig
Gjennomsnittlig % CFB i EASI total score for PP-gruppen sammenlignet med placebo	28,46 % (97,5 % KI: 19,62 % to 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 % KI: 21,88 % to 39,51 %) (N=547)
Gjennomsnittlig % CFB i EASI total score for ITT-gruppen sammenlignet med placebo	35,26 % (97,5 % KI: 25,12 % til 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % KI: 28,62 % to 48,95 %) (N=630)

Den nedre grensen av 97,5 % KI for forskjell i gjennomsnittlig % endring av EASI total score fra baseline for Takrolimus Accord 0,1 % salve versus placebo og Protopic 0,1 % salve versus placebo er større enn 0 for PP-gruppen, som viser overlegenheten til Takrolimus Accord 0,1 % salve og Protopic 0,1 % salve sammenlignet med placebo.

Forekomsten og egenskapen til de fleste bivirkningene var lignende i de to behandlingsgruppene med takrolimus salve. De hyppigst rapporterte bivirkningene var smerter på applikasjonsstedet, pruritus på applikasjonsstedet, pruritus, brennende følelse i huden, overfølsomhet på applikasjonsstedet, hudirritasjon, papiller på applikasjonsstedet, varme på applikasjonsstedet og atopisk dermatitt. Det var ingen klinisk relevante endringer i laboratorieverdier eller vitale tegn i alle behandlingsgrupper i løpet av studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Kliniske data har vist at takrolimuskonsentrasjoner i den systemiske sirkulasjonen er lav etter lokal administrasjon, og målbare konsentrasjoner var forbigående.

Absorpsjon

Data fra friske frivillige indikerer at det er liten eller ingen systemisk eksponering av takrolimus etter enkel eller gjentatt lokal applikasjon av takrolimus salve.

Målbunnkonsentrasjon for systemisk immunsuppresjon ved oral takrolimus er 5–20 ng/ml hos transplantasjonspasienter. De fleste pasienter med atopisk dermatitt (voksne og barn) som ble behandlet med enkel eller gjentatt applikasjon av takrolimus salve (0,03–0,1 %), og spedbarn fra 5 måneder behandlet med takrolimus salve (0,03 %) hadde blodkonsentrasjoner på < 1,0 ng/ml. Observerte blodkonsentrasjoner over 1,0 ng/ml var forbigående. Systemisk eksponering øker med økende behandlingsareal. Både omfanget og hastigheten av lokal absorpsjon av takrolimus reduseres imidlertid når huden heles. Hos både voksne og barn med et gjennomsnittlig behandlingsområde på 50 % av hudoverflaten, er systemisk eksponering (dvs. AUC) av takrolimus fra takrolimus salve ca. 30 ganger lavere enn det som er observert ved orale immunsuppressive doser hos nyre- og levertransplanterte pasienter. Den laveste blodkonsentrasjonen av takrolimus der systemisk effekt kan observeres er ikke kjent.

Det var ingen tegn på systemisk akkumulering av takrolimus hos pasienter (voksne og barn) som ble behandlet med takrolimus salve i lengre perioder (opptil ett år).

Distribusjon

Ettersom den systemiske eksponeringen av takrolimus salve er lav, blir den høye bindingen av takrolimus (> 98,8 %) til plasmaproteiner ikke vurdert til å være klinisk relevant. Etter påføring av

takrolimus salve lokalt, blir takrolimus selektivt tatt opp i huden med minimal diffusjon til systemisk sirkulasjon

Biotransformasjon

Metabolisering av takrolimus salve i huden hos mennesker var ikke detekterbar. Systemisk tilgjengelig takrolimus blir i stor grad metabolisert via CYP3A4 i leveren.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon er det vist at takrolimus har lav clearance. Gjennomsnittlig total clearance er ca. 2,25 l/t. Clearance av systemisk tilgjengelig takrolimus i lever kan være redusert hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos personer som får samtidig behandling med legemidler som er potente hemmere av CYP3A4.

Etter gjentatt lokal applikasjon av salven ble den gjennomsnittlige halveringstiden for takrolimus estimert til 75 timer for voksne og 65 timer for barn.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til takrolimus etter påføring på hud er tilsvarende det som er rapportert hos voksne, med minimal systemisk eksponering og ingen evidens for akkumulering (se over).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter gjentatt dosering og lokal toleranse

Gjentatt lokal administrasjon av takrolimus salve eller salvens hjelpestoffer til rotter, kaniner og minigris var forbundet med lette hudforandringer som erytem, ødem og papler. Langvarig lokal behandling med takrolimus hos rotter førte til systemisk toksisitet som inkluderte forandringer i nyrer, pankreas, øyne og nervesystem. Forandringene skyldes høy systemisk eksponering på grunn av høy transdermal absorpsjon av takrolimus hos gnagere. En svakt redusert økning i kroppsvekt hos hunndyrene var den eneste systemiske forandringen som ble observert hos minigris ved høye salvekonsentrasjoner (3 %). Det er vist at kaniner er spesielt sensitive for intravenøs administrasjon av takrolimus, og reversible kardiotoksiske effekter er observert.

Mutagenisitet

In vitro- og *in vivo*-tester indikerer at takrolimus ikke har gentoksisk potensiale.

Karsinogenitet

Systemiske karsinogenitetsstudier hos mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste at takrolimus ikke har karsinogent potensiale.

I en 24-måneders dermal karsinogenitetsstudie som ble gjennomført med 0,1 % salve hos mus, ble det ikke observert tumorer i huden. I samme studie ble forhøyet forekomst av lymfom detektert i forbindelse med høy systemisk eksponering. Hårløse albinomus ble kronisk behandlet med takrolimus salve og UV-stråling i en fotokarsinogenitetsstudie. Hos dyr som ble behandlet med takrolimus salve ble det vist en statistisk signifikant reduksjon i tid til utvikling av hudtumorer (plateepitelkarsinom) og en økning i antall tumorer. Det er uklart om effekten av takrolimus skyldes systemisk immunsuppresjon eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke utelukkes fullstendig fordi potensialet for lokal immunsuppresjon ved langvarig bruk av takrolimus salve er ukjent.

Reproduksjonstoksisitet

Embryo-/føtotoksiske effekter ble observert hos rotter og kaniner, men bare ved doser som forårsaket signifikant toksisitet hos morydyrene. Redusert spermiefunksjon ble observert hos hannrotter ved høye subkutane doser av takrolimus.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vaselin, hvit
Parafin, flytende
Propylenkarbonat
Voks, hvit
Parafin, fast

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet tube: 2 år
Etter anbrudd: 90 dager

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumslaminert tube med indre belegg av polyetylen med lav tetthet, med en hvit skrukork av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 10 g, 30 g og 60 g.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

14-10350

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mars 2018
Dato for siste fornyelse: 25. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

04.04.2024