

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Takrolimus 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

Takrolimus 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 Takrolimus 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

Takrolimus Accord kan användas för korttidsbehandling och intermittent långtidsbehandling.

Behandlingen bör inte vara kontinuerlig under lång tid.

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

Varje drabbat hudområde ska behandlas med Takrolimus Accord salva tills lesionen har läkt ut, nästan läkt ut eller besvärerna 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 Takrolimus Accord 0,1% två gånger dagligen och ska fortgå tills lesionen är utläkt. Om symtomen återkommer bör behandling med Takrolimus 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.

Takrolimus 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 Takrolimus Accord 0,1% salva.

Takrolimus 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 Takrolimus 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.

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

Administreringssätt

Takrolimus Accord salva ska appliceras i ett tunt lager på drabbade eller vanligen drabbade hudområden. Takrolimus Accord salva kan användas på alla kroppsdelar inklusive ansikte, hals och flexurområden, dock inte på slemhinnor. Takrolimus Accord salva ska inte appliceras under ocklusion, eftersom detta administreringssätt 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 Takrolimus 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. Takrolimus 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, pyoderma gangraenosum eller kutan GvH-sjukdom (Graft versus Host). Dessa hudsjukdomar kan öka den systemiska absorptionen av takrolimus. Efter introduktion på marknaden har fall med förhöjda takrolimusnivåer i blodet vid dessa sjukdomar rapporterats. Takrolimus 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 Takrolimus 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 Takrolimus Accord med avseende på behandlingssvar och det fortsatta behovet av behandlingen. Efter 12 månader bör denna utvärdering hos barn omfatta ett uppehåll i Takrolimus Accord behandlingen (se avsnitt 4.2).

Takrolimus 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 Takrolimus 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 Takrolimus 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 Takrolimus Accord salva påbörjas bör kliniska infektioner på de ställen som ska behandlas vara utläkta. Behandling med Takrolimus 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 Takrolimus Accord göras.

Mjukgörare bör inte appliceras på samma område 2 timmar före eller efter applicering av Takrolimus 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, itraconazol, 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.

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

Amning

Humandata visar att takrolimus utsöndras i bröstmjolk 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

Takrolimus 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	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,		Ödem på applikationsstället*
Undersökningar				Förhöjd läkemedelsnivå*

				(se avsnitt 4.4).
--	--	--	--	-------------------

* Biverkningen har rapporterats under användning efter introduktion på marknaden.

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 kränkingsprovokation 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 samma 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, ≥ 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-antikropp (SBA)-titer ≥ 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 Takrolimus 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 Takrolimus 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	Takrolimus 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	Takrolimus 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 Takrolimus Accord 0,1 % salva mot innovatörens 0,1 % salva vid vecka 6

Parametrar	Takrolimus 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 Takrolimus Accord 0,1 % salva och innovatörens 0,1 % salva jämfört med placebo vid vecka 6

Parametrar	Takrolimus 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 Takrolimus Accord 0,1 % salva kontra placebo och innovatörens 0,1 % salva kontra placebo är större än 0 för PP-set, vilket bevisar överlägsenheten för Takrolimus 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 ackumulation (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 immunsuppression eller om den är en lokal effekt. Risken för människa kan inte helt uteslutas eftersom potentialen för lokal immunsuppression 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 hanråttor 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

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

51943

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-01-22

Datum förnyat godkännande: 2022-10-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-29