

 24. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tacrolimus ”Paranova”, salve (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

 29487

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Tacrolimus ”Paranova”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 g salve indeholder 1,0 mg tacrolimus som tacrolimusmonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Salve (Paranova).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Tacrolimus ”Paranova” 0,1% salve er indiceret til voksne og unge (16 år og derover)

Behandling af eksemudbrud

*Voksne og unge (16 år og derover)*

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis hos voksne, der ikke responderer tilfredsstillende på eller ikke tåler konventionelle behandlinger såsom topikale kortikosteroider.

Vedligeholdelsesbehandling

Behandling af moderat til svær atopisk dermatitis til forebyggelse af eksemudbrud og forlængelse af sygdomsfrie intervaller hos patienter, som oplever hyppige eksacerbationer af sygdommen (dvs. forekommer 4 gange eller mere om året), og som har haft et initialt respons på maksimalt 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (læsioner helet, næsten helet eller kun mildt afficeret).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Tacrolimus ”Paranova” skal initieres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.

Tacrolimus er tilgængelig i to styrker, tacrolimus 0,03 % og tacrolimus 0,1 % salve.

Dosering

Behandling af eksemudbrud

Tacrolimus ”Paranova” kan anvendes til korttidsbehandling og intermitterende langtidsbehandling. Behandlingen bør ikke være kontinuerlig i en længerevarende periode.

Behandlingen med Tacrolimus ”Paranova” bør påbegyndes, når de første tegn og symptomer viser sig. Hvert afficeret hudområde bør behandles med Tacrolimus ”Paranova” salve, indtil læsionerne er helet, næsten helet eller kun mildt afficeret. Herefter betragtes patienterne som egnet til vedligeholdelsesbehandling (se nedenfor). Ved de første tegn på tilbagevenden af sygdomssymptomerne (eksemudbrud) bør behandlingen genoptages.

*Voksne og unge (16 år og derover)*

Behandlingen bør begyndes med Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % to gange om dagen, indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage, skal behandlingen med Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % to gange om dagen genoptages. Hvis den kliniske tilstand tillader det, bør man forsøge at reducere applikationsfrekvensen eller benytte den svagere tacrolimus 0,03 % salve.

Generelt ses forbedring inden for en uge efter behandlingsstart. Hvis der ikke ses tegn på forbedring efter to ugers behandling, bør yderligere behandlingsmuligheder overvejes.

*Ældre personer*

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser med ældre personer. De kliniske erfaringer, som er tilgængelige for denne patientpopulation, tyder imidlertid ikke på, at dosisjustering er nødvendig.

*Pædiatrisk population*

Der bør kun anvendes tacrolimus 0,03 % salve til børn fra 2 til 16 år.

Tacrolimus ”Paranova” salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før yderligere data er tilgængelige.

Vedligeholdelsesbehandling

Patienter, som responderer på op til 6 ugers behandling med tacrolimussalve to gange daglig (helet, næsten helet eller kun mildt afficeret), er egnede til vedligeholdelses­behandling.

*Voksne og unge (16 år og derover)*

Voksne patienter (16 år og derover) bør anvende Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve. For at forhindre eksemudbrud bør Tacrolimus ”Paranova” salve påsmøres en gang dagligt to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder, som sædvanligvis er afficeret af atopisk dermatitis. Der bør være 2-3 dage uden Tacrolimus ”Paranova” behandling mellem påsmøringerne.

Efter 12 måneders behandling bør patientens kliniske tilstand vurderes af lægen og der skal tages stilling til, om vedligeholdelsesbehandlingen skal fortsættes, selv om der ikke findes sikkerhedsdata for vedligeholdelsesbehandling ud over 12 måneder.

Hvis der opstår tegn på et eksemudbrud, bør behandling to gange dagligt genoptages (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

*Ældre personer*

Der er ikke foretaget specifikke undersøgelser med ældre personer (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

*Pædiatrisk population*

Der bør kun anvendes tacrolimus 0,03 % salve til børn fra 2 til 16 år.

Tacrolimus ”Paranova” salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før yderligere data er tilgængelige.

Administration

Tacrolimus ”Paranova” salve skal påsmøres i et tyndt lag på det afficerede eller sædvanligvis afficerede hudområde. Tacrolimus ”Paranova” salve kan benyttes overalt på kroppen, inklusive ansigt, hals og ekstremiteternes fleksurarealer, men ikke på slimhinder. Tacrolimus ”Paranova” salve må ikke benyttes under okklusion, da denne administrations­måde ikke er undersøgt hos patienter (se pkt. 4.4).

Patienter bør rådes til ikke at tage karbad, brusebad eller svømme umiddelbart efter påsmøring af salven. Vand kan vaske lægemidlet af huden.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for makrolider generelt eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Under behandling med Tacrolimus ”Paranova” salve skal hudens eksponering for sollys minimeres og ultraviolet (UV) lys fra et solarium samt behandling med UVB eller UVA i kombination med psoralener (PUVA) undgås (se pkt. 5.3). Lægen bør informere patienterne om egnede solbeskyttelsesmetoder som f.eks. minimering af den tid, der tilbringes i solen, brug af cremer med solfaktor samt tildækning af huden med passende beklædning. Tacrolimus ”Paranova” salve må ikke anvendes på læsioner, som bedømmes til at være potentielt maligne eller præmaligne.

Enhver forandring i huden på behandlingsområdet, som er forskellig fra tidligere eksem, skal undersøges af en læge.

Det kan ikke anbefales at anvende tacrolimussalve til patienter med defekt hudbarriere såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose, generaliseret erytroderma pyoderma gangraenosum eller kutan graft versus host-sygdom. Disse hudsygdomme kan øge den systemiske absorption af tacrolimus. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde med øget tacrolimus-serumkoncentration hos patienter med disse hudsygdomme. Tacrolimus ”Paranova” bør ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling med lægemidler, som forårsager immunsuppression.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Tacrolimus ”Paranova” anvendes til patienter, som skal have et stort hudareal behandlet over en længere tidsperiode, især hvis det drejer sig om børn (se pkt. 4.2).

Patienterne, specielt børn, bør løbende evalueres under behandlingen med Tacrolimus ”Paranova” med hensyn til behandlingsrespons og behovet for fortsat behandling. Efter 12 måneders behandling bør denne evaluering indbefatte seponering af behandlingen med Tacrolimus ”Paranova” hos børn (se pkt. 4.2).

Tacrolimus ”Paranova” indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcinurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcinurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter.

Patienter med atopisk dermatit behandlet med tacrolimus er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimusniveauer, og hvilken rolle lokal immunsuppression spiller, er ukendt.

Baseret på resultaterne af langtidsstudier og erfaring er der ikke bekræftet nogen forbindelse mellem behandling med Tacrolimus ”Paranova”-salve og udvikling af maligniteter, men der kan ikke drages endelige konklusioner. Det anbefales at bruge tacrolimus salve med den laveste styrke og den laveste hyppighed i kortest nødvendig tid ifølge lægens vurdering af den kliniske tilstand (se pkt. 4.2).

Lymphadenopati er i sjældne tilfælde (0,8 %) set i kliniske undersøgelser. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika.

Lymphadenopati, som er kendt ved initiering af behandlingen, skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymphadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke kan finde en klar årsag til lymphadenopatien, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose, bør behandlingen med Tacrolimus ”Paranova” seponeres. Patienter, som udvikler lymphadenopati under behandlingen, bør monitoreres for at sikre, at lymphadenopatien ophører. Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hudinfektioner.

Tacrolimussalve er ikke blevet afprøvet for virkning og sikkerhed ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Tacrolimus ”Paranova” salve, skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Behandling med Tacrolimus ”Paranova” kan øge risikoen for follikulitis og infektion med herpesvirus (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [forkølelsessår], Kaposis varicelliforme eruption) (se pkt. 4.8). Man bør tage disse infektioner i betragtning, når man vurderer risici og fordele ved Tacrolimus ”Paranova”.

Blødgørende cremer bør ikke benyttes på et behandlet hudområde fra 2 timer før til 2 timer efter påsmøring af Tacrolimus ”Paranova” salve. Samtidig behandling med andre hudmidler er ikke blevet undersøgt. Der er ingen erfaring med samtidig behandling med systemiske steroider eller immunsuppressive lægemidler.

Man skal undgå kontakt med øjne eller slimhinder. Hvis salven ved et uheld appliceres på disse områder, skal salven tørres grundigt af og/eller skylles af med vand.

 Brug af tacrolimussalve under okklusion er ikke undersøgt på patienter. Okklusionsforbinding anbefales ikke.

 Som ved alle andre topiske lægemidler skal patienten vaske hænder efter påsmøring, med mindre man også ønsker at behandle hænderne.

 Tacrolimus metaboliseres i udstrakt grad i leveren, og selv om blodkoncentrationen er lav i forbindelse med lokalbehandling, skal der udvises forsigtighed ved brug af salven til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke udført formelle lokale interaktionsstudier med tacrolimussalve.

 Da tacrolimus ikke metaboliseres i huden, er der intet potentiale for perkutane interaktioner, der ville kunne påvirke metabolismen af tacrolimus.

 Systemisk tilgængeligt tacrolimus metaboliseres via hepatisk Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Den systemiske eksponering fra lokal anvendelse af tacrolimus er lav (< 1,0 ng/ml) og påvirkes næppe ved samtidig brug af kendte inhibitorer of CYP3A4. Da muligheden for interaktioner imidlertid ikke helt kan udelukkes, bør samtidig administrering af kendte CYP3A4-inhibitorer (f.eks. erythromycin, itraconazol, ketoconazol og diltiazem) til patienter med udbredte og/eller erythrodermiske lidelser ske med forsigtighed.

 *Pædiatrisk population*

 Et interaktionsstudie med en proteinkonjugeret vaccine mod Neisseria meningitidis serogruppe C er blevet udført hos børn i alderen 2-11 år. Der er ikke observeret nogen virkning på umiddelbart vaccinerespons, generering af immunhukommelse eller humoral og cellemedieret immunitet (se pkt. 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Fertilitet*

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

*Graviditet*

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af tacrolimus til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved systemisk administration (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Tacrolimus ”Paranova” salve bør kun anvendes til gravide på tvingende indikation.

*Amning*

Data viser, at tacrolimus udskilles i human mælk efter systemisk administration. Selvom kliniske data har vist, at den systemiske eksponering er lav ved brug af tacrolimussalve, anbefales det ikke at amme under behandling med tacrolimussalve.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Tacrolimus ”Paranova” salve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

 I kliniske undersøgelser fik omkring 50 % af patienter en eller anden form for hudirritation på applikationsstedet. Brændende følelse og kløe forekommer meget almindelig, sædvanligvis af let til moderat intensitet. Dette svinder sædvanligvis i løbet af en uge efter behandlingens start. Erytem er en almindeligt rapporteret bivirkning. Varmefølelse, smerte, paræstesi og udslæt på applikationsstedet er ligeledes almindeligt forekommende. Alkoholintolerance (rødmen i ansigtet eller hudirritation efter indtagelse af en alkoholisk drik) er også almindelig.

Patienterne har muligvis en forhøjet risiko for follikulitis, akne og herpesvirusinfektioner.

 Bivirkninger, der formodes at være relaterede til behandlingen, er angivet nedenfor efter systemorganklasser. Hyppigheden er defineret som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) og ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig****≥1/10** | **Almindelig****≥1/100, <1/10** | **Ikke almindelig****≥1/1000,****<1/100** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Lokale hudinfektioner uanset specifik ætiologi herunder, men ikke begrænset til:eczema herpeticum,follikulitis, herpes simplex, herpesvirusinfektion, Kaposi’s varicelliforme eruption\* |  | Oftalmisk herpes-infektion\* |
| Metabolisme og ernæring |  | Alkoholintolerance (rødmen i ansigtet eller hudirritation efter indtagelse af en alkoholisk drik) |  |  |
| Nervesystemet |  | Paræstesier og dysæstesier (hyperæstesi, brændende følelse) |  |  |
| Hud og subkutane væv  |  | Pruritus | Akne\* | Rosacea\*Lentigo\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Brænden på applikationsstedet, pruritus på applikationsstedet | Varme på applikationsstedet, erytem på applikationsstedet, smerte på applikationsstedet, irritation på applikationsstedet, paræstesi på applikationsstedet,udslæt på applikationsstedet |  | Ødem på administrationsstedet\* |
| Undersøgelser |  |  |  | Øget lægemiddelkoncentration\* (se pkt. 4.4)  |

\* Bivirkningen er blevet indberettet i forbindelse med erfaringer efter markedsføringen.

Vedligeholdelsesbehandling

I en undersøgelse med vedligeholdelsesbehandling (behandling to gange ugentlig) hos voksne og børn med moderat til svær atopisk dermatitis forekom følgende bivirkninger oftere end i kontrolgruppen: impetigo på applikationsstedet (7,7 % hos børn) og infektioner på applikationsstedet (6,4 % hos børn og 6,3 % hos voksne).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

 Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering som følge af lokal applikation er usandsynlig.

Hvis salven indtages peroralt kan almindelige støtteforanstaltninger komme på tale. Disse kan omfatte måling af puls og blodtryk samt observation af klinisk status. På grund af salvegrundlagets sammensætning kan provokation af opkastning eller maveskylning ikke anbefales.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Dermatologiske midler, andre.

 ATC-kode: D 11 AH 01.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske virkninger

Tacrolimus virkningsmekanisme i atopisk dermatitis er ikke fuldt klarlagt. Følgende er observeret, men den kliniske betydning af disse observationer i atopisk dermatitis er ikke kendt.

Via binding til et specifikt cytoplasmisk immunophilin (FKBP12) hæmmer tacrolimus calciumafhængig signal transduktion i T-celler og hindrer på denne måde transkription og syntese af IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 og andre cytokiner som GM-CSF, TNF-α og IFN-γ

In vitro reducerer tacrolimus den stimulerende effekt på T-celler i Langerhans celler isoleret fra normal human hud. Tacrolimus er også vist sig at hæmme frigørelse af inflammationsmediatorer fra hudmastceller og fra basofile og eosinofile leukocyter.

I dyr undertrykker tacrolimussalve inflammatoriske reaktioner i eksperimentelle og spontane dermatitismodeller, der ligner den humane atopiske dermatitis. Tacrolimussalve reducerede ikke hudtykkelsen og gav ikke hudatrofi i dyremodeller.

Hos patienter med atopisk dermatitis var bedringen af hudlæsioner under salvebehandling med tacrolimus ledsaget af reduceret Fc-receptor-expression på Langerhanske celler og en reduktion af deres hyperstimulerende effekt på T-celler. Tacrolimussalve har ingen effekt på kollagensyntesen hos mennesker.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i mere end 18.500 patienter behandlet med innovatortacrolimussalverne i fase I til fase III kliniske afprøvninger. Data fra seks større afprøvninger bliver vist her.

I en seks-måneders multicenter, dobbelt-blind, randomiseret afprøvning blev 0,1 % tacrolimussalve administreret 2 gange om dagen til voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, og blev sammenlignet med lokal kortikosteroid behandling (0,1 % hydrocortisonbutyrat på kroppen og ekstremiteter og 1 % hydrocortisonacetat på ansigt og hals). Den primære parameter var responsraten ved måned 3, defineret som delen af patientgruppen med mindst 60 % forbedring i mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) fra baseline til måned 3. Responsraten i 0,1 % tacrolimusgruppen (71,6 %) var signifikant højere end den i gruppen med lokal kortikosteroid behandling (50,8 %, p< 0,001; Tabel 1). Responsraten ved måned 6 svarede til resultaterne ved måned 3.

Tabel 1. Effektivitet af innovator 0,1 % salve sammenlignet med topisk kortikosteroid ved måned 3

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Lokal kortikosteroidbehandling§ (N=485) | Tacrolimus 0,1 % (N=487)  |
| Responsrate på ≥ 60 % bedring i mEASI (Primær parameter)§§ | 50,8 % | 71,6 % |
| Forbedring ≥ 90 % i lægens samlede vurderingGlobal evaluering | 28,5 % | 47,7 % |

§ Lokal kortikosteroidbehandling = 0,1 % hydrocortisonbutyrat på krop og ekstremiteter, 1 % hydrocortisonacetat på ansigt og hals.

§§ Højere værdi = større positiv effekt

Incidens og natur af de fleste bivirkninger var ens i de to grupper. Brændende fornemmelse i huden, herpes simplex, alkoholintolerance (rødmen i ansigt eller øget hudfølsomhed efter alkoholindtagelse), prikken i huden, hyperæstesi, acne og fungal dermatitis forekom dog hyppigere i tacrolimusgruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i undersøgelsens forløb.

 I den anden kliniske afprøvning blev børn i alderen 2 år til 15 år med moderat til svær atopisk dermatitis behandlet 2 gange om dagen i 3 uger med 0,03 % tacrolimussalve, 0,1 % tacrolimussalve eller 1 % hydrocortisonacetat-salve. Det primære parameter var area-under-the curve (AUC) af mEASI som procent af baseline-mean-værdien i behandlingsperioden. Resultaterne af dette multicenter, dobbelt-blinde, randomiserede forsøg viste at tacrolimussalve, 0,03 % og 0,1 % har signifikant bedre effekt (p<0,001 for begge) end 1 % hydrocortisonacetat-salve (Tabel 2).

Tabel 2. Effektivitet af innovatorsalver sammenlignet med hydrocortisonacetat 1 % salve ved uge 3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Hydrocortison-acetat 1 % (N = 185) | Tacrolimus 0,03 %(N=189) | Tacrolimus 0,1 %(N=186) |
| Median mEASI som procent af baseline mean AUC (primær parameter)§ | 64,0 % | 44,8 % | 39,8 % |
| Forbedring ≥ 90 % i lægens samlede vurdering | 15,7 % | 38,5 % | 48,4 % |

§ mindre værdier = større positiv effekt

 Incidensen af brændende følelse i huden var højere i gruppen der blev behandlet med tacrolimus end i hydrocortisongruppen. Kløe formindskedes over tid i tacrolimusgruppen, men ikke i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af behandlingsgrupperne.

 Formålet med den tredje multicenter, dobbelt-blind, randomiserede undersøgelse var at undersøge virkning og sikkerhed af 0,03 % tacrolimussalve, når denne blev appliceret 1-2 gange om dagen sammenlignet med administrering af 1 % hydrocortisonacetat 2 gange om dagen til børn med moderat til svær atopisk dermatitis. Behandlingens varighed var i indtil 3 uger.

Tabel 3. Effektivitet af innovatorsalver sammenlignet med hydrocortisonacetat 1 % salve ved uge 3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Hydrocortisonacetat1 %To gange daglig (N=207) | Tacrolimus 0,03 %En gang daglig (N=207) | Tacrolimus 0,03 %To gange daglig (N=210) |
| Procentfald i median mEASI(primær parameter)§ | 47,2 % | 70,0 % | 78,7 % |
| Bedring ≥ 90 % ilægens samlede vurdering | 13,6 % | 27,8% | 36,7 % |

§ højere værdi = større bedring

 Det primære parameter var defineret som den procentvise formindskelse af mEASI fra baseline og indtil afslutning af behandlingen. En statistisk signifikant øget bedring blev vist for administration en gang daglig og to gange daglig med 0,03 % tacrolimussalve i sammenligning med administrering af to gange daglig med hydrocortisonacetatsalve (p< 0,001 for begge). 0,03 % tacrolimussalve appliceret to gange daglig var mere effektivt end applikation en gang daglig (tabel 3). Incidensen af brændende følelse i huden var højere i gruppen der blev behandlet med tacrolimus end i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i puls og blodtryk i nogen af grupperne i undersøgelsens forløb.

I det fjerde studie blev ca. 800 patienter (≥ 2 år gamle) behandlet intermitterende eller kontinuerligt i op til 4 år med 0,1 % tacrolimussalve i et åbent langtidsstudie af sikkerhed med 300 patienter, der blev behandlet i mindst 3 år og 79 patienter, der blev behandlet i mindst 42 måneder. På basis af ændringerne fra baseline i EASI og arealet af afficeret område havde patienterne, uanset alder, bedring af den atopiske dermatitis ved alle de følgende målinger. Der var desuden ingen tegn på tab af virkning i løbet af det kliniske forsøgs forløb. Den samlede incidens af bivirkninger mindskedes i studiets forløb for alle patienter uanset alder. De tre mest almindelige bivirkninger, der blev rapporteret, var influenzalignende symptomer (snue, forkølelse, influenza, infektioner i de øvre luftveje o.s.v.), kløe og en brændende fornemmelse i huden. I dette langtidsstudie blev der ikke set bivirkninger, der ikke var rapporteret ved kortere behandlingstid og/eller tidligere studier.

Virkning og sikkerhed af tacrolimussalve ved vedligeholdelsesbehandling af mild til svær atopisk dermatitis blev vurderet hos 524 patienter i to fase III multicenter kliniske studier af identisk design, et med voksne patienter (≥ 16 år) og et med pædiatriske patienter (2-15 år). I begge studier indgik patienter med aktiv sygdom i en åben behandlingsperiode på maksimalt 6 uger, hvor de behandlede afficerede læsioner med tacrolimussalve to gange daglig, indtil forbedringen havde nået en prædefineret score (Investigator’s Global Assessment [IGA] ≤ 2, dvs. helet, næsten helet eller kun mild sygdom). Derefter indgik patienterne i en dobbelt-blindet sygdomskontrolperiode (DCP) i op til 12 måneder. Patienterne blev randomiseret til at modtage enten tacrolimussalve (0,1 % til voksne, 0,03 % til børn) eller vehikel, én gang daglig to gange om ugen om mandagen og torsdagen. Hvis der opstod et eksemudbrud, blev patienterne behandlet åbent med tacrolimussalve to gange daglig i maksimalt 6 uger, indtil IGA-score igen var ≤ 2.

 Det primære endepunkt for begge studier var antallet af eksemudbrud, der krævede en ’betydelig terapeutisk intervention’ i DCP, defineret som en forværring med IGA på 3-5 (dvs. moderat, alvorlig eller meget alvorlig sygdom) på den første dag med eksemudbrud, og som krævede mere end 7 dages behandling. Begge studier viste en signifikant effekt af behandling med tacrolimussalve to gange daglig med hensyn til primære og væsentlige sekundære endepunkter over en periode på 12 måneder i en samlet patientpopulation med mild til alvorlig atopisk dermatitis. I en subanalyse af en samlet patientpopulation med moderat til alvorlig atopisk dermatitis, forblev disse forskelle statistisk signifikante (tabel 4). Der blev ikke observeret bivirkninger i dette studie, som ikke tidligere har været rapporteret.

Tabel 4. Effektivitet (moderat til alvorlig subpopulation) af innovatorsalver sammenlignet med vehikel

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Voksne, ≥ 16 år | Børn, 2 -15 år |
|  | Tacrolimus 0,1 %To gange ugentlig(N=80) | VehikelTo gange ugentlig(N=73) | Tacrolimus0,03 %To gange ugentlig(N=78) | VehikelTo gange ugentlig(N=75) |
| Median af antallet af eksemudbrud som kræver betydelig intervention justeret for ’time at risk’ (% af patienter uden eksemudbrud krævende betydelig intervention) | 1,0 (48,8 %) | 5,3 (17,8 %) | 1,0 (46,2 %) | 2,9 (21,3 %) |
| Median af tiden til første eksemudbrud krævende betydelig intervention | 142 dage | 15 dage | 217 dage | 36 dage |
| Median af antallet af eksemudbrud justeret for ’time at risk’ (% patienter uden nogen eksemudbrudsperioder) | 1,0 (42,5 %) | 6,8 (12,3 %) | 1,5 (41,0 %) | 3,5 (14,7 %) |
| Median af tiden til første eksemudbrud | 123 dage | 14 dage | 146 dage | 17 dage |
| Middelværdiprocenten (SD) af antal dage med behandling af eksemudbrud | 16,1 (23,6) | 39,0 (27,8) | 16,9 (22,1) | 29,9 (26,8) |

 P<0.001 til fordel for tacrolimussalve 0,1 % (voksne) og 0,03 % (børn) for primære og væsentlige sekundære endepunkter.

 Et syv måneder langt dobbeltblindet, randomiseret, parallelgruppe-studie hos pædiatriske patienter (2-11 år) med moderat til svær atopisk dermatitis er blevet udført. I den ene arm fik patienterne tacrolimus 0,03 % salve (n=121) to gange daglig i 3 uger og derefter en gang daglig indtil opheling. I komparatorarmen fik patienterne 1 % hydrocortisonacetat-salve (HA) til hoved og hals og 0,1 % hydrocortisonbutyrat-salve til overkrop og ekstremiteter (n=111) to gange daglig i 2 uger og derefter HA to gange daglig på alle afficerede områder. I denne periode fik alle patienter og kontrolgruppen (n=44) en primær immunisering og en revaccination med en proteinkonjugeret-vaccine mod Neisseria meningitidis serogruppe C.

 Studiets primære endepunkt var responsraten på vaccination, defineret som procentdelen af patienter med en serum baktericid antistof (SBA)-titer ≥ 8 ved besøget i den 5. uge. Analyse af responsraten i uge 5 viste ækvivalens mellem behandlingsgrupperne (hydrocortison 98,3 %, tacrolimussalve 95,4 %; 7-11 år: 100 % i begge arme). Kontrolgruppen viste lignende resultater.

 Det primære respons på vaccination påvirkedes ikke.

 *Klinisk effektivitet og sikkerhedsdata for Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve*

 I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, trearmet multicenterforsøg med parallelgrupper, hvor terapeutisk ækvivalens vurderedes, inkluderedes 650 voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis. Behandlingsvarigheden var op til 6 uger. I alt 650 patienter blev randomiseret og doseret i forholdet 2:2:1 med Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve, innovatoren tacrolimus 0,1 % salve eller placebo [vehikel (salvebasen)]. Patienterne fik et af studieprodukterne to gange daglig i 6 uger i forholdet 2:2:1. Behandlingsarmen blev bestemt af randomiseringsplanen. Patienterne mødte op på klinikken 9 gange til komparative sikkerheds- og effektivitetsvurderinger.

 De patienter, der inkluderedes i per-protokol (PP) og intent-to-treat (ITT) populationer, blev benyttet ved evaluering af alle primære og sekundære endpoints. Ud af 650 patienter var 547 patienter kvalificeret til PP-sæt, og 630 patienter var kvalificeret til ITT-sæt. Det primære endpoint var defineret som median ændring i procent fra baseline (% CFB) i EASI-totalscore for PP- og ITT-sæt.

Tabel 5. Median EASI-score for PP-sæt:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve(N=220) | Innovator 0,1 % salve(N=224) | Placebo(N=103) |
| Median (SD) EASI-totalscore ved baseline | 15,35 (12,150) | 15,51 (11,486) | 14,73 (12,203) |
| Median (SD) EASI-totalscore ved behandlingsafslutning (uge 6) | 3,25 (4,899) | 3,03 (4,962) | 8,71 (10,593) |
| Absolut ændring fra baseline til behandlingsafslutning i EASI-totalscore  | 12,307 (10,2213) | 12,525 (9,9890) | 6,282 (5,9339) |

Tabel 6. Median EASI-score for ITT-sæt:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parameter | Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve(N=253) | Innovator 0,1 % salve(N=251) | Placebo(N=126) |
| Median (SD) EASI-totalscore ved baseline | 15,28 (11,835) | 15,28 (11,356) | 14,63 (11,501) |
| Median (SD) EASI-totalscore ved behandlingsafslutning (uge 6) | 3,68 (5,968) | 3,20 (5,461) | 9,84 (11,863) |
| Absolut ændring fra baseline til behandlingsafslutning i EASI-totalscore | 11,975 (9,9381) | 12,012 (9,9221) | 6,636 (6,7981) |

Tabel 7. Effekt af Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve versus innovator 0,1 % salve ved uge 6

|  |  |
| --- | --- |
| Parametre | Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve versus innovator 0,1 % salve to gange dagligt |
| Median % CFB i EASI-totalscore for PP-sæt  | -2,23 % (95 % CI: -8,60 % til 4,13 %)(N=547) |
| Median % CFB i EASI-totalscore for ITT-sæt  | -3,52 % (95 % CI: -11,01 % til 3,97 %)(N=630) |

Konfidensintervallet (CI) på 95 % for forskellen i median procentuel ændring i EASI-totalscore fra baseline for testprodukt versus innovatorprodukt for PP-sæt ligger inden for den præspecificerede grænse (-15,00 %, 15,00 %) for terapeutisk ækvivalens.

Tabel 8. Effekt af Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve og innovator 0,1 % salve sammenlignet med placebo ved uge 6

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parametre | Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve to gange daglig | Innovator 0,1 % salveto gange daglig |
| Median % CFB i EASI- totalscore for PP-sæt sammenlignet med placebo  | 28,46 %(97,5 % CI: 19,62 % til 37,30 %)(N=547) | 30,70 %(97,5 % CI: 21,88 % til 39,51 %)(N=547) |
| Median % CFB i EASI- totalscore for ITT-sæt sammenlignet med placebo | 35,26 %(97,5 % CI: 25,12 % til 45,41 %)(N=630) | 38,78 %(97,5 % CI: 28,62 % til 48,95 %)(N=630) |

Konfidensintervallets nedre grænse på 97,5 % for forskellen i median procentuel ændring i EASI-totalscore fra baseline for Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve versus placebo og innovator 0,1 % salve versus placebo er større end 0 for PP-sæt, hvilket beviser superioritet for Tacrolimus ”Paranova” 0,1 % salve og innovator 0,1 % salve sammenlignet med placebo.

 De fleste uønskede hændelsers forekomst og art svarede til hinanden i de to tacrolimus­salvebehandlingsgrupper. De hyppigst rapporterede uønskede hændelser var smerter på applikationsstedet, pruritus på applikationsstedet, pruritus, brændende fornemmelse i huden, hypersensitivitet på applikationsstedet, hudirritation, papler på applikationsstedet, varme på applikationsstedet og atopisk dermatitis. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller vitale tegn i behandlingsgrupperne i løbet af studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Kliniske data har vist, at koncentrationen af tacrolimus i den systemiske cirkulation er lav efter applikation på huden, og i de tilfælde koncentrationen har været målelig, kun målelig i kortere perioder.

 Absorption

 Data fra sunde forsøgspersoner indicerer, at der kun er ringe eller ingen systemisk eksponering af tacrolimus efter en enkelt eller gentagen applikation af tacrolimussalve.

 Mål-dalkoncentrationerne for systemisk immunsuppression for oral tacrolimus er 5-20 ng/ml hos transplanterede patienter. Flertallet af de patienter med atopisk dermatitis (voksne og børn), der er blevet behandlet med en enkelt eller med gentagen applikation af tacrolimussalve (0,03 - 0,1 %), og spædbørn fra 5 måneders alderen behandlet med tacrolimussalve (0,03 %), havde blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. I de tilfælde man fandt blodkoncentrationer > 1 ng/ml var disse kun af kort varighed. Den systemiske eksponering stiger med øgede behandlings­områder. Men både størrelsen og hastigheden af den lokale absorption falder i takt med, at huden heler. Hos både voksne og børn, der får behandlet 50 % af kroppens overflade, er den systemiske eksponering (dvs. AUC) af tacrolimus fra Protopic cirka 30-gange mindre end hvad man finder ved orale immunosuppressive doser i nyre- og levertransplanterede patienter. Det vides ikke hvor lave tacrolimus blodkoncentrationer, der vil kunne give systemisk effekt.

 Der har ikke været tegn på systemisk akkumulation af tacrolimus i patienter (voksne og børn), der er blevet behandlet med tacrolimussalve i længere perioder (op til 1 år).

Fordeling

Da den systemiske eksponering er lav ved behandling med tacrolimussalve, er den kraftige plasmabinding af tacrolimus (> 98,8 %) næppe klinisk relevant.

Efter lokal applikation af tacrolimussalve, bliver tacrolimus selektivt optaget i huden med minimal diffusion til den systemiske cirkulation.

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at tacrolimus metaboliseres af human hud. Systemisk tilgængeligt tacrolimus er extensivt metaboliseret i leveren via CYP3A4.

Elimination

Efter intravenøs administrering er tacrolimus vist at være et stof med lav clearance. Den gennemsnitlige totale clearance fra kroppen er omkring 2,25 l/time. Den hepatiske clearance af systemisk tilgængeligt tacrolimus kan være nedsat hos patienter med svær nedsættelse af leverfunktionen, eller ved samtidig behandling med lægemidler, der er potente inhibitorer af CYP3A4.

Efter gentagen lokal applikation af salven, beregnede man halveringstiden til 75 timer for voksne og 65 timer for børn.

*Pædiatrisk population*

Tacrolimus' farmakokinetik efter lokal applikation ligner den, der er indberettet for voksne med minimal systemisk eksponering og ingen tegn på akkumulering (se ovenfor).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet ved gentagen dosering og lokal tolerabilitet

Gentagen lokal administrering af enten tacrolimussalve eller af salvegrundlag til rotter, kaniner og minigrise medførte lettere dermale ændringer så som erytem, ødem og papler.

Langvarig topisk behandling af rotter med tacrolimussalve medførte systemisk toksicitet med forandringer i nyrer, bugspytkirtel, øjne og centralnervesystem. Forandringerne skyldtes kraftig systemisk eksponering i gnavere på grund af udtalt transdermal absorption af tacrolimus. En noget mindre øgning af kropsvægten i hundyr var eneste tegn på systemisk eksponering i minigrise ved brug af salve med højt indhold af tacrolimus (3 %).

Kaniner er specielt følsomme for tacrolimus administreret intravenøst, idet man ser reversibel kardiotoksicitet.

Mutagenicitet

*In vitro* og *in vivo* forsøg påviste ikke tegn på genotoksisk potentiale i tacrolimus.

Karcinogenicitet

Systemiske karcinogenicitetsundersøgelser i mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste ingen tegn på tumorogent potentiale i tacrolimus.

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal karcinogenicitet på mus, hvor man benyttede 0,1 % salve. I denne undersøgelse fandt man en øget forekomst af lymfomer på grund af den høje systemiske eksponering.

I et fotokarcinogenicitets studie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimussalve og UV-bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimussalven, viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære karcinomer) samt et øget antal tumorer. Det er uklart om effekten skyldes en systemisk immunsuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes, da potentialet for lokal immunsuppression ved langtidsbrug af tacrolimussalve er ukendt.

Teratogenicitet

I rotter og kaniner ses embryo/føtal toksisk effekt, men kun i doser der har signifikant toksisk effekt på moderdyret. Man fandt reduceret spermfunktion i hanrotter ved høje subkutane doser af tacrolimus.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Paraffin, hvid blød

 Paraffin, flydende

 Propylencarbonat

 Bivoks, hvid

 Parafin, hård

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnet tube: 3 år

 Efter første åbning: 90 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Tube.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 65810

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 24. januar 2025