

5. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tacronova, salve (Paranova)**

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

29488

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tacronova

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 g salve indeholder tacrolimusmonohydrat svarende til 1,0 mg tacrolimus.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Salve (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Tacronova 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 tacrolimus-salve to gange daglig (læsioner helet, næsten helet eller kun mildt afficeret).

**4.2 Dosering og administration**

Behandling med Tacronova skal initieres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.

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

**Dosering**

Behandling af eksemudbrud

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

Behandlingen med Tacronova bør påbegyndes, når de første tegn og symptomer viser sig. Hvert afficeret hudområde bør behandles med Tacronova 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 Tacronova 0,1 % to gange om dagen, indtil læsionen er helet. Hvis symptomerne vender tilbage, skal behandlingen med Tacronova 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 studier med ældre personer. De kliniske erfaringer, som er tilgængelige for denne patientpopulation, tyder imidlertid ikke på, at dosisjustering er nødvendig.

*Pædiatrisk population*

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

Tacronova 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 tacrolimus-salve to gange daglig (helet, næsten helet eller kun mildt afficeret), er egnet til vedligeholdelsesbehandling.

*Voksne og unge (16 år og derover)*

Voksne patienter (16 år gamle og ældre) bør anvende Tacronova 0,1 % salve.

For at forhindre eksemudbrud bør Tacronova salve påsmøres en gang daglig to gange om ugen (f.eks. mandag og torsdag) på de områder, som sædvanligvis er afficeret af atopisk dermatitis.

Mellem påsmøringerne bør der være 2-3 dage uden Tacronova-behandling.

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 daglig genoptages (se "Behandling af eksemudbrud" ovenfor).

*Ældre personer*

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

*Pædiatrisk population*

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

Tacronova salve bør ikke anvendes til børn under 2 år, før der foreligger yderligere data.

**Administration**

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

Patienter bør rådes til ikke bade eller svømme umiddelbart efter påsmøring af salven; vand kan vaske medicinen væk.

**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 Tacronova 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 solbeskyttende cremer samt tildækning af huden med passende beklædning. Tacronova 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 tacrolimus-salve til patienter med defekt hudbarriere såsom Nethertons syndrom, lamelløs iktyose, generaliseret erytroderma eller kutan graft versus host-sygdom. Disse hudsygdomme kan øge den systemiske absorption af tacrolimus. Oral indtagelse af tacrolimus anbefales heller ikke til behandling af disse hudsygdomme. Efter markedsføringen er der blevet rapporteret tilfælde med øget tacrolimus-serumkoncentration hos patienter med disse hudsygdomme.

Der skal udvises forsigtighed, hvis Tacronova 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 Tacronova med hensyn til behandlingsrespons og behovet for fortsat behandling. Efter 12 måneders behandling bør denne evaluering indbefatte seponering af Tacronova-behandlingen hos børn (se pkt. 4.2).

Der er risiko for lokal, kutan immunsuppression, som kan være årsagen til den øgede forekomst af bakterie- og virusinfektioner i huden og de indberettede tilfælde af maligne hudlidelser i forbindelse med behandling med tacrolimus-salve (se pkt. 5.1). Den ordinerende læge skal være opmærksom på dette og anvende en behandlingsstrategi, der minimerer denne risiko, herunder brug af den laveste styrke, påsmøringshyppighed og behandlingsvarighed, hvormed symptomerne kan kontrolleres.

Tacronova indeholder den aktive substans tacrolimus, som er en calcineurinhæmmer. Hos transplantationspatienter er langvarig systemisk og intens immunsuppression efter systemisk administration af calcineurinhæmmere associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Der er rapporteret tilfælde af maligniteter, inkl. kutane (f.eks. kutan T-celle lymfom) og andre typer lymfomer og hudkræft hos patienter, som bruger tacrolimus-salve (se pkt. 4.8). Tacronova bør ikke anvendes til patienter med medfødt eller erhvervet immundefekt eller til patienter i behandling med lægemidler, som forårsager immunsuppression.

Patienter med atopisk dermatit behandlet med tacrolimus er ikke set at have signifikante systemiske tacrolimusniveauer.

Lymfadenopati er i sjældne tilfælde (0,8 %) set i kliniske afprøvninger. Flertallet af disse har været relateret til infektioner (hud, luftveje, tænder) og svandt ved behandling med antibiotika. Transplanterede patienter, der får immunsuppressiv behandling (f.eks. systemisk tacrolimus) har en øget risiko for at udvikle lymfomer, hvorfor patienter, der behandles med Tacronova og udvikle lymfadenopati, bør følges nøje for at sikre, at lymfadenopatien helbredes. Lymfadenopati som er kendt ved initiering af behandlingen, skal undersøges og holdes under observation. I tilfælde af persisterende lymfadenopati bør man forsøge at klarlægge lymfadenopatiens ætiologi. Hvis man ikke kan finde en klar årsag til lymfadenopatien, eller i tilfælde af akut infektiøs mononucleose bør det overvejes at seponere behandlingen med Tacronova.

Tacrolimus-salve er ikke blevet afprøvet for virkning og sikkerhed ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Før man starter behandling med Tacronova salve, skal alle områder med klinisk inficeret atopisk dermatitis være helede. Patienter med atopisk dermatitis er prædisponerede for superficielle hudinfektioner. Behandling med Tacronova kan øge risikoen for follikulitis og infektion med herpes virus (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 Tacronova.

Blødgørende cremer bør ikke benyttes på et behandlet hudområde fra 2 timer før til 2 timer efter påsmøring af Tacronova 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 tacrolimus-salve 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 tacrolimus-salve.

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 administration 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.

Tacronova 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 tacrolimus-salve, anbefales det ikke at amme under behandling med Tacronova salve.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske studier oplever 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. Alkohol intolerance (flushing eller hudirritation efter indtagelse af en alkoholisk drik) er også almindelig.

Patienterne har muligvis en forhøjet risiko for folliculitis, 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 enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan-klasse** | **Meget almindelig**  **≥ 1/10** | **Almindelig**  **≥ 1/100 til**  **< 1/10** | **Ikke almindelig**  **≥ 1/1000 til**  **< 1/100** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden-værende data)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Lokale hudinfektioner uanset specifik ætiologi herunder, men ikke begrænset til:  Eczema herpeticum,  Follikulitis,  Herpes simplex,  Herpes virus infektion,  Kaposis varicelliforme  eruption\* |  | Oftalmisk  herpesinfektion\* |
| Metabolisme og ernæring |  | Alkoholintolerance  (flushing eller hudirritation efter indtagelse af alkohol) |  |  |  |
| Nervesystemet |  | Paræstesi og dysæstesi  (hyperæstesi, brændende  følelse) |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Pruritus,  Hudirritation$ | Acne\* | Rosacea\*  Lentigo\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Brænden på applikations-stedet,  Kløe på applikations-stedet | Varme på  applikationsstedet,  Erytem på  applikationsstedet,  Smerte på  applikationsstedet,  Irritation på  applikationsstedet,  Paræstesi på  applikationsstedet,  Udslæt på  applikationsstedet,  Overfølsomhed på applikationsstedet$ |  | Ødem på applikationsstedet\* |
| Undersøgelser |  |  |  | Øget medicin-koncentration\* (se pkt. 4.4) |

\* Bivirkningen er blevet rapporteret i forbindelse med erfaringer efter markedsføringen

$ Bivirkningen er blevet rapporteret i forbindelse med et klinisk fase III-forsøg med Tacronova 0,1 % salve

Postmarketing

Der er rapporteret maligniteter inklusive kutane (f.eks. kutan T-celle lymfom) og andre typer lymfomer og hudcancere hos patienter behandlet med tacrolimus-salve (se pkt. 4.4).

Vedligeholdelsesbehandling

I et studie 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 oralt kan almindelige støtteforanstaltninger komme på tale. Disse kan omfatte måling af vitale tegn 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 farmakodynamisk virkning

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

Via binding til et specifikt cytoplasmisk immunophilin (FKBP12) hæmmer tacrolimus calciumafhængig signaltransduktion 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 Langerhanske celler isoleret fra normal human hud. Tacrolimus er også vist at hæmme frigørelse af inflammationsmediatorer fra hudmastceller og fra basofile og eosinofile leukocytter.

Hos dyr undertrykker tacrolimus-salve inflammatoriske reaktioner i eksperimentelle og spontane dermatitismodeller, der ligner den humane atopiske dermatitis. Tacrolimus-salve reducerede ikke hudtykkelsen og gav ikke hudatrofi hos dyr.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkning og sikkerhed er blevet undersøgt hos mere end 18.500 patienter behandlet med originalproduktets tacrolimus-salver 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 % tacrolimus-salve administreret 2 gange om dagen til voksne med moderat til svær atopisk dermatitis, og blev sammenlignet med lokal kortikosteroidbehandling (0,1 % hydrocortisonbutyrat på kroppen og ekstremiteter og 1 % hydrocortisonacetat på ansigt og hals). Det primære endepunkt 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 kortikosteroidbehandling (50,8 %, p < 0,001; Tabel 1). Responsraten ved måned 6 svarede til resultaterne ved måned 3.

Tabel 1. Virkning af originalproduktets 0,1 % salve sammenlignet med lokal kortikosteroid ved måned 3

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

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

§§ Højere værdi = større bedring

Incidens og natur af de fleste bivirkninger var ens i de to grupper. Brændende fornemmelse i huden, herpes simplex, alkoholintolerance (facial flushing 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 vitale tegn i nogen af grupperne i studiets 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 % tacrolimus-salve, 0,1 % tacrolimus-salve eller 1 % hydrocortisonacetat-salve. Det primære endepunkt var arealet under kurven (AUC) af mEASI som procent af baseline mean værdien i behandlings­perioden. Resultaterne af denne multicenter, dobbelt-blinde, randomiserede afprøvning viste at tacrolimus-salve, 0,03 % og 0,1 % har signifikant bedre effekt (p<0,001 for begge) end 1 % hydrocortisonacetat-salve (Tabel 2).

Tabel 2. Virkning af originalproduktets salver sammenlignet med hydrocortisonacetat 1 % salve ved uge 3

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

§ mindre værdier = større bedring

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 vitale tegn i nogen af behandlingsgrupperne.

Formålet med det tredje multicenter, dobbelt-blind, randomiserede studie var at undersøge virkning og sikkerhed af 0,03 % tacrolimus-salve, når denne blev appliceret 1-2 gange om dagen sammenlignet med administration af 1 % hydrocortisonacetat-salve 2 gange om dagen til børn med moderat til svær atopisk dermatitis. Behandlingens varighed var op til 3 uger.

Tabel 3. Virkning af originalproduktets salver sammenlignet med hydrocortisonacetat 1 % salve ved uge 3

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Hydrocortisonacetat 1 %  To gange om dagen (N=207) | Tacrolimus 0,03 %  En gang om dagen (N=207) | Tacrolimus 0,03 %  To gange om dagen (N=210) |
| Procent fald i median mEASI  (Primært endepunkt)§ | 47,2 % | 70,0 % | 78,7 % |
| Bedring ≥ 90 % i lægens  samlede vurdering | 13,6 % | 27,8 % | 36,7 % |

§ højere værdi = større bedring

Det primære endepunkt var defineret som den procentvise formindskelse af mEASI fra baseline og indtil afslutning af behandlingen. En statistisk signifikant øget bedring blev vist for administration af 0,03 % tacrolimus-salve en gang om dagen og to gange om dagen i sammenligning med administration af hydrocortisonacetat-salve to gange om dagen (p < 0,001 for begge). 0,03 % tacrolimus-salve appliceret 2 gange om dagen var mere effektivt end applikation en gang om dagen (Tabel 3). Incidensen af lokal brændende følelse i huden var højere i tacrolimusbehandlingsgruppen end i hydrocortisongruppen. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller i vitale tegn i nogen af grupperne i løbet af studiet.

I det fjerde studie blev omkring 800 patienter (≥ 2 år gamle) behandlet intermitterende eller kontinuerligt i op til 4 år med 0,1 % tacrolimus-salve 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 studiets 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 osv.), kløe og en brændende fornemmelse i huden. Man så i dette langtidsstudie ingen bivirkninger, der ikke var rapporteret ved kortere behandlingstid og/eller tidligere studier.

Virkning og sikkerhed af tacrolimus-salve 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 tacrolimus-salve 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 tacrolimus-salve (0,1 % til voksne, 0,03 % til børn) eller vehikel, én gang daglig to gange om ugen om mandagen og torsdagen. Hvis der opstod eksacerbation af sygdommen, blev patienterne behandlet åbent med tacrolimus-salve to gange daglig i maksimalt 6 uger, indtil IGA-score igen var ≤ 2.

Det primære endepunkt for begge studier var antallet af eksacerbationer af sygdommen, 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 tacrolimus-salve 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. Virkning (moderat til alvorlig subpopulation) af originalproduktets salver sammenlignet med vehikel

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Voksne, ≥ 16 år | | Børn, 2-15 år | |
| Tacrolimus 0,1 %  To gange ugentlig  (N=80) | Vehikel  To gange ugentlig  (N=73) | Tacrolimus  0,03 %  To gange ugentlig  (N=78) | Vehikel  To gange ugentlig  (N=75) |
| Median af antallet af eksacerbationer, 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 eksacerbation krævende betydelig intervention | 142 dage | 15 dage | 217 dage | 36 dage |
| Median af antallet af eksacerbationer 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 eksacerbation | 123 dage | 14 dage | 146 dage | 17 dage |
| Middelværdiprocenten (SD) af antal dage med behandling af eksacerbation | 16,1 (23,6) | 39,0 (27,8) | 16,9 (22,1) | 29,9 (26,8) |

P < 0.001 til fordel for tacrolimus-salve 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 %, tacrolimus-salve 95,4 %; 7-11 år: 100 % i begge arme). Kontrolgruppen viste lignende resultater.

Det primære respons på vaccination påvirkedes ikke.

Data vedrørende klinisk virkning og sikkerhed af Tacronova 0,1 % salve

650 voksne patienter med moderat til svær atopisk dermatitis blev inkluderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, tre-armet, paralleltildelings- og multicenterforsøg med henblik på evaluering af terapeutisk ækvivalens. Behandlingsvarigheden var op til 6 uger. I alt 650 patienter blev randomiseret og doseret i forholdet 2:2:1 til Tacronova 0,1 % salve, originalproduktets tacrolimus 0,1 % salve eller placebo [vehikel (salvebasen)]. Patienterne fik administreret et af forsøgsprodukterne to gange daglig i 6 uger i forholdet 2:2:1. Behandlingsarmen blev bestemt ud fra randomiseringsskemaet. Patienterne besøgte klinikken ved 9 forskellige lejligheder til komparative sikkerheds- og virkningsvurderinger.

Patienter inkluderet i per-protokol-populationen (PP) og intent-to-treat-populationerne (ITT) blev anvendt til evaluering af alle primære og sekundære endepunkter. Ud af 650 patienter var 547 patienter kvalificeret til PP-sættet, og 630 patienter var kvalificeret til ITT-sættet. Det primære endepunkt var defineret som gennemsnitlig procentvis ændring fra baseline (% change from baseline (CFB)) i EASI-totalscore i PP- og ITT-sættene.

Tabel 5. Gennemsnitlig EASI-score i PP-sæt:

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

Tabel 6. Gennemsnitlig EASI-score i ITT-sæt

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

Tabel 7. Virkning af Tacronova 0,1 % salve vs. originalproduktets 0,1 % salve ved uge 6

|  |  |
| --- | --- |
| Parametre | Tacronova 0,1 % salve vs. originalproduktets 0,1 % salve to gange daglig |
| Gennemsnitlig % CFB i EASI-totalscore i PP-sæt | -2,23 % (95 % CI: -8,60 % til 4,13 %)  (N=547) |
| Gennemsnitlig % CFB i EASI-totalscore i ITT-sæt | -3,52 % (95 % CI: -11,01 % til 3,97 %)  (N=630) |

95 % CI for forskellen i gennemsnitlig procentvis ændring i EASI-totalscore i forhold til baseline for test- versus originalproduktet i PP-sættet ligger inden for den præspecificerede grænse (-15,00 %, 15,00 %) for terapeutisk ækvivalens.

Tabel 8. Virkning af Tacronova 0,1 % salve og originalproduktet 0,1 % salve sammenlignet med placebo ved uge 6

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parametre | Tacronova 0,1 % salve to gange daglig | Originalproduktets 0,1 % salve to gange daglig |
| Gennemsnitlig % CFB i EASI-totalscore i 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) |
| Gennemsnitlig % CFB i EASI-totalscore i 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) |

Den nedre grænse for 97,5 % CI for forskellen i gennemsnitlig procentvis ændring i EASI-totalscore i forhold til baseline for Tacronova 0,1 % salve versus placebo og originalproduktet 0,1 % salve versus placebo er over 0 i PP-sættet, hvilket dokumenterer superioritet af Tacronova 0,1 % salve og originalproduktet 0,1 % salve i forhold til placebo.

Hyppigheden og karakteren af de fleste bivirkninger var ensartet i de to behandlings­grupper med tacrolimus-salve. De hyppigst indberettede bivirkninger var smerter på administrationsstedet, pruritus på administrationsstedet, pruritus, brændende fornemmelse i huden, overfølsomhed på administrationsstedet, hudirritation, papler på administrations­stedet, varme på administrationsstedet og atopisk dermatitis. Der var ingen klinisk relevante ændringer i laboratorieværdier eller vitale tegn i nogen af 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 indikerer, at der kun er ringe eller ingen systemisk eksponering for tacrolimus efter en enkelt eller gentagen applikation af tacrolimus-salve.

Flertallet af de patienter med atopisk dermatitis (voksne og børn), der er blevet behandlet med en enkelt eller med gentagen applikation af tacrolimus-salve (0,03 - 0,1 %), og spædbørn fra 5 måneders alderen behandlet med tacrolimus-salve (0,03 %), havde blodkoncentrationer < 1,0 ng/ml. I de tilfælde, hvor 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 tacrolimus-salve 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 tacrolimus-salve i længere perioder (op til 1 år).

Fordeling

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

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

Biotransformation

Der er ikke tegn på, at tacrolimus-salve metaboliseres af human hud. Systemisk tilgængeligt tacrolimus er metaboliseres i omfattende grad i leveren via CYP3A4.

Eliminering

Efter intravenøs administration 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 indberette for voksne med minimal systemisk eksponering og ingen tegn på akkumulering (se ovenfor).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitet efter gentagne doser og lokal tolerabilitet

Gentagen lokal administration af enten tacrolimus-salve eller af salve-vehikel til rotter, kaniner og minigrise medførte lettere dermale ændringer, såsom erytem, ødem og papler.

Langtids lokalbehandling af rotter med tacrolimus medførte systemisk toksicitet med forandringer i nyrer, bugspytkirtel, øjne og nervesystem. Forandringerne skyldtes kraftig systemisk eksponering hos gnavere på grund af udtalt transdermal absorption af tacrolimus. En let reduceret øgning af kropsvægten hos hundyr var den eneste systemiske forandring hos 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

Med *in vitro-* og *in vivo-*tests har man ikke kunnet påvise tegn på genotoksisk potentiale af tacrolimus.

Karcinogenicitet

Systemiske karcinogenicitetsundersøgelser hos mus (18 måneder) og rotter (24 måneder) viste ingen tegn på karcinogent potentiale.

Man fandt ingen hudtumorer i en 24 måneders undersøgelse af dermal karcinogenicitet hos 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 fotokarcinogenicitetsstudie fik hårløse albinomus kronisk behandling med tacrolimus-salve og UV-bestråling. Dyr, der fik behandling med tacrolimus-salven viste en signifikant reduceret tid indtil udvikling af hudtumorer (planocellulære karcinomer) samt et øget antal tumorer. Det er uklart om effekten skyldes systemisk immunsuppression eller en lokal effekt. Risikoen for mennesker kan ikke fuldstændig udelukkes, da potentialet for lokal immunsuppression ved langtidsbrug af tacrolimus-salve er ukendt.

Reproduktionstoksicitet

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Paraffin, hvid blød

Paraffinolie

Propylencarbonat

Bivoks, hvid

Paraffin

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 3 år.

Efter anbrud: 90 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminiumlaminattube med en inderbeklædning af lavdensitetspolyethylen lukket med et hvidt polypropylen-skruelåg.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

66612

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

5. marts 2024