SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g zalf bevat tacrolimusmonohydraat overeenkomend met 1,0 mg tacrolimus.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zalf

Een witte tot lichtgelige zalf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten (van 16 jaar en ouder).

Behandeling van flares
Volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen, zoals lokale corticosteroïden, of deze behandelingen niet verdragen.

Onderhoudsbehandeling
Behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis ter preventie van recidivering (flares) en ter verlenging van flarevrije perioden bij patiënten met een hoge frequentie van exacerbaties (d.w.z. het optreden van 4 of meer per jaar) die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Tacrolimus Accord dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

Tacrolimus is verkrijgbaar in twee sterktes: tacrolimuszalf 0,3 mg/g en tacrolimuszalf 1 mg/g.

Dosering

Behandeling van flares
Tacrolimus Accord kan voor kortdurende en intermitterende langdurige behandeling worden gebruikt. De behandeling mag niet continu zijn op een langetermijnbasis.
De behandeling met Tacrolimus Accord dient te worden gestart zodra de eerste klachten en symptomen verschijnen. Alle aangetaste huidgebieden dienen met Tacrolimus Accord te worden behandeld totdat de laesies verdwenen zijn, bijna verdwenen zijn of de huid nog licht aangetast is. Daarna wordt de

patiënt geschikt geacht voor de onderhoudsbehandeling (zie hieronder). Bij de eerste tekenen van recidivering (flares) van de ziektesymptomen dient opnieuw met de behandeling te worden gestart.

Volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder
Bij aanvang van de behandeling dient men Tacrolimus Accord 1 mg/g tweemaal daags aan te brengen en de behandeling moet worden voortgezet tot de laesie verdwenen is. Als de symptomen weer optreden, hervat men de behandeling met Tacrolimus Accord 1 mg/g tweemaal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat, de frequentie van aanbrengen te verminderen of een tacrolimuszalf met lagere sterkte (0,3 mg/g) te gebruiken.

In het algemeen wordt binnen een week na aanvang van de behandeling verbetering gezien. Als na twee weken behandelen geen tekenen van verbetering te zien zijn, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd. Uit de beschikbare klinische ervaring met deze populatie is echter niet gebleken dat voor deze patiënten een aangepaste dosis nodig is.

Pediatrische patiënten
Bij kinderen in de leeftijd tussen 2 en 16 jaar mag alleen tacrolimus 0,3 mg/g zalf worden gebruikt. Tacrolimus Accord zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

<u>Onderhoudsbehandeling</u>
Patiënten die eerder een gunstig effect ondervonden van een tweemaal daagse behandeling met tacrolimuszalf gedurende maximaal 6 weken (laesies verdwenen, vrijwel verdwenen of de huid is nog licht aangetast) komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling.

Volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder
Volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar) dienen Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf te gebruiken. Ter preventie van progressie tot recidivering dient Tacrolimus Accord zalf tweemaal per week (bijvoorbeeld op maandag en donderdag) eenmaal daags te worden aangebracht op gebieden die vaak door atopische dermatitis worden aangetast. Tussen de applicaties van Tacrolimus Accord zalf dienen 2-3 behandelingsvrije dagen te zitten.

Na 12 maanden behandeling dient de klinische conditie van de patiënt opnieuw te worden beoordeeld door de arts en dient de arts een beslissing te nemen over het voortzetten van de onderhoudsbehandeling in de wetenschap dat veiligheidsgegevens over een onderhoudsbehandeling van langer dan 12 maanden ontbreken.

Als er tekenen van recidivering (flares) zichtbaar zijn, dient behandeling tweemaal daags te worden hervat (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Ouderen
Er zijn geen specifieke onderzoeken bij oudere mensen uitgevoerd (zie de rubriek Behandeling van flares hierboven).

Pediatrische patiënten
Bij kinderen in de leeftijd tussen 2 en 16 jaar mag alleen tacrolimus 0,3 mg/g zalf worden gebruikt. Tacrolimus Accord zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

<u>Wijze van toediening</u>
Tacrolimus Accord zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid of huidgebieden die vaak worden aangetast. Tacrolimus Accord zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden, inclusief het gelaat, de hals en de gewrichtsholten, maar niet op de

slijmvliezen. Tacrolimus Accord zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht omdat deze toedieningswijze nog niet bij patiënten is onderzocht (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen het advies te krijgen om niet te baden, douchen of zwemmen onmiddellijk na het aanbrengen van de zalf. Het water kan het geneesmiddel wegspoelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, macroliden in het algemeen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende het gebruik van Tacrolimus Accord dient men blootstelling van de huid aan zonlicht tot een minimum te beperken en het gebruik van ultraviolet (UV) licht van een solarium, UVB-therapie of UVA-therapie in combinatie met psoralenen (PUVA) te vermijden (zie rubriek 5.3). Artsen dienen hun patiënten te adviseren zich goed tegen zonlicht te beschermen, bijv. door het beperken van blootstelling aan de zon, het gebruik van een zonnebrandmiddel en het bedekken van de huid met beschermende kleding. Tacrolimus Accord zalf mag niet worden aangebracht op mogelijke maligne of premaligne laesies.

De ontwikkeling van elke nieuwe verandering, anders dan het al eerder vastgestelde eczeem, in een behandeld gebied moet door een arts beoordeeld worden.

Het gebruik van tacrolimuszalf wordt niet aanbevolen bij patiënten met een huidbarrièredefect, zoals het syndroom van Netherton, lamellaire ichthyosis, gegeneraliseerde erythrodermie, pyoderma gangrenosum of cutane graft-versus-host aandoening. Deze huidaandoeningen kunnen de systemische absorptie van tacrolimus verhogen. Oraal gebruik van tacrolimus wordt ook niet aanbevolen voor de behandeling van deze huidaandoeningen. Postmarketinggevallen van een verhoogd tacrolimusgehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten met deze huidaandoeningen. Tacrolimus Accord dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Tacrolimus Accord gedurende een langere periode wordt aangebracht bij patiënten met een groot aangetast huidoppervlak, met name bij kinderen (zie rubriek 4.2).
Patiënten, in het bijzonder pediatrische patiënten, dienen tijdens de behandeling met Tacrolimus Accord continu te worden geëvalueerd om de respons op de behandeling en de noodzaak van het voortzetten van de behandeling vast te kunnen stellen. Na 12 maanden behandeling dient het opschorten van de Tacrolimus Accord behandeling bij pediatrische patiënten, als onderdeel van deze evaluatie, overwogen te worden (zie rubriek 4.2). Het effect van behandeling met Tacrolimus Accord zalf op het zich ontwikkelende immuunsysteem van kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld (zie rubriek 4.1).

Het werkzame bestanddeel van Tacrolimus Accord is tacrolimus, een calcineurineremmer. Bij transplantatiepatiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie na systemische toediening van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen en huidmaligniteiten.

Bij patiënten met atopische dermatitis behandeld met tacrolimus zijn geen significante systemische tacrolimusspiegels waargenomen en de rol van lokale immunosuppressie is onbekend.

Op basis van de resultaten van langetermijnonderzoeken en ervaring is een verband tussen behandeling met Tacrolimus Accord zalf en het ontstaan van maligniteiten niet bevestigd, maar definitieve conclusies kunnen niet worden getrokken. Aanbevolen wordt om tacrolimuszalf te gebruiken met de laagste sterkte en de laagste frequentie gedurende de kortste tijd die nodig is, op basis van de evaluatie van de klinische toestand door de arts (zie rubriek 4.2).

Lymfadenopathie werd zelden (0,8%) gerapporteerd in klinische studies. De meerderheid van deze gevallen had te maken met infecties (huid, ademhalingsstelsel, tand) en losten zich op met geschikte antibioticatherapie. Lymfadenopathie aanwezig tijdens start van behandeling dient te worden onderzocht en onder controle te worden gehouden. In geval van hardnekkige lymfadenopathie moet de ethiologie ervan onderzocht worden. Wanneer een duidelijke ethiologie van de lymfadenopathie ontbreekt of bij aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met Tacrolimus Accord overwogen worden. Patiënten die tijdens de behandeling lymfadenopathie ontwikkelen, dienen te worden gevolgd om er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt.

Patiënten met atopische dermatitis zijn vatbaar voor oppervlakkige huidinfecties. De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf in de behandeling van klinisch geïnfecteerde atopische dermatitis werd niet onderzocht. Klinische infecties op de te behandelen plaatsen moeten zijn geheeld voordat de behandeling met Tacrolimus Accord zalf wordt gestart. De behandeling met Tacrolimus Accord kan samengaan met een verhoogd risico op folliculitis en virale herpes infecties (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [koortslip], varicelliforme eruptie van Kaposi) (zie rubriek 4.8). In de aanwezigheid van deze infecties dient de baten/risicobalans die samenhangt met het gebruik van Tacrolimus Accord beoordeeld te worden.

Emollientia mogen niet op dezelfde plek worden aangebracht binnen de 2 uur vóór of na het aanbrengen van Tacrolimus Accord zalf. Gelijktijdig gebruik van andere topische middelen werd niet onderzocht. Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van systemische steroïden of immunosuppressiva.

Vermijd contact met de ogen en de slijmvliezen. Indien het product per ongeluk toch hiermee in aanraking komt, dient de zalf grondig te worden weggeveegd en/of met water te worden weggespoeld.

Het gebruik van tacrolimuszalf onder occlusief verband is niet onderzocht in patiënten. Occlusieve verbanden worden niet aanbevolen.

Zoals met alle topische geneesmiddelen dienen patiënten hun handen te wassen na het aanbrengen tenzij uiteraard de handen zelf behandeld worden.

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever en alhoewel bloedspiegels laag zijn bij topische therapie, dient de zalf met de nodige voorzichtigheid te worden aangewend bij patiënten met leverfalen (zie rubriek 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Formele op topische geneesmiddeleninteracties gerichte studies met tacrolimuszalf zijn niet uitgevoerd.

Tacrolimus wordt niet gemetaboliseerd in de humane huid, hetgeen wijst op de afwezigheid van percutane interacties die het metabolisme van tacrolimus kunnen beïnvloeden.

Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt door het lever-Cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) gemetaboliseerd. De systemische blootstelling door topische applicatie van tacrolimuszalf is laag (< 1,0 ng/ml) en het is niet waarschijnlijk dat deze wordt beïnvloed door het gelijktijdig gebruik van stoffen met bekende inhiberende werking op CYP3A4. Toch kan de mogelijkheid op interacties niet worden uitgesloten en de gelijktijdige systemische toediening van bekende inhibitoren van CYP3A4 (bv. erytromycine, itraconazol, ketoconazol en diltiazem) aan patiënten met uitgebreide atopische dermatitis en/of erytrodermie moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Pediatrische patiënten
Er is een onderzoek naar interacties met eiwitconjugaatvaccin tegen Neisseria meningitidis serogroep C uitgevoerd bij kinderen van 2 tot 11 jaar. Daarbij werden geen gevolgen vastgesteld voor de

onmiddellijke respons op vaccinatie, de ontwikkeling van het immuungeheugen of humorale en door cellen ondersteunde immuniteit (zie rubriek 5.1).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar.

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van tacrolimuszalf bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit na systemische toediening gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Tacrolimus Accord zalf dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Gegevens bij de mens tonen aan dat tacrolimus na systemische toediening in de moedermelk wordt uitgescheiden. Alhoewel klinische gegevens hebben aangetoond dat systemische blootstelling na aanbrengen van tacrolimuszalf laag is, wordt het geven van borstvoeding gedurende de behandeling met tacrolimuszalf niet aanbevolen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tacrolimus Accord zalf heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken kreeg ongeveer 50% van de patiënten een of andere vorm van huidirritatie-bijwerking op de plaats van aanbrengen. Een branderig gevoel en pruritus kwamen zeer vaak voor, waren gewoonlijk mild tot matig in ernst en hadden de neiging binnen de week na de start van de behandeling te verdwijnen. Erytheem was een vaak voorkomende huidirritatie-bijwerking. Ook warmtegevoel, pijn, paresthesie en huiduitslag op de plaats waar de zalf werd aangebracht kwamen vaak voor. Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van alcoholhoudende dranken) was vaak voorkomend.

Patiënten kunnen een verhoogd risico hebben voor folliculitis, acne en virale herpes infecties.

Bijwerkingen die vermoedelijk verband houden met de behandeling worden hieronder vermeld per orgaanklasse. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1000, < 1/100). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem / orgaan-klassen	**Zeer vaak (≥1/10)**	**Vaak (≥1/100, <1/10)**	**Soms (≥1/1000, <1/100)**	**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

Infecties en parasitaire aandoeningen		Lokale huidinfectie ongeacht specifieke etiologie met inbegrip van, maar niet beperkt tot: eczema herpeticum, folliculitis, herpes simplex, virale herpes infectie, varicelliforme eruptie van Kaposi*		oftalmische herpesinfectie *
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van alcoholhoudende dranken)		
Zenuwstelselaandoeningen		Paresthesie en dysesthesie (hyperesthesie, branderig gevoel)		
Huid en onderhuid-aandoeningen		Pruritus, Huidirritatie[$]	Acne*	Rosacea* Lentigo*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats - stoornissen	Branderig gevoel of pruritus op de plaats van toediening	Warmtegevoel, erytheem, pijn, irritatie of paresthesie op de plaats van toediening Huiduitslag op de plaats van toediening overgevoeligheid[$] op de plaats van toediening		Oedeem op de plaats van toediening*
Onderzoeken				Verhoogd gehalte van geneesmiddel* (zie rubriek 4.4.)

* De bijwerking is gemeld gedurende postmarketingervaring

[$] De bijwerking is gemeld gedurende het fase III klinisch onderzoek met Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf

Post-marketing ervaring

Gevallen van maligniteiten, waaronder huidlymfomen (namelijk cutane T-cellymfomen) en andere typen lymfomen, en huidkanker, zijn gemeld bij patiënten die tacrolimuszalf gebruiken (zie rubriek 4.4).

Onderhoudsbehandeling

Onderhoudsbehandeling In een onderzoek naar de onderhoudsbehandeling (behandeling van tweemaal per week) bij volwassenen en kinderen met matige of ernstige atopische dermatitis werden de volgende bijwerkingen gevonden die vaker voorkwamen dan in de controlegroep: impetigo op de plaats van aanbrengen (7,7% bij kinderen) en infecties op de plaats van aanbrengen (6,4% bij kinderen en 6,3% bij volwassenen).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering na topische toediening is niet waarschijnlijk.
Indien het product wordt ingenomen, kunnen algemeen ondersteunende maatregelen aangewezen zijn. Hiertoe kunnen het bewaken van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand behoren. Opwekken van braken of maagspoeling wordt, gezien de aard van het zalfvehiculum, niet aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige dermatologische preparaten, ATC-code: D11AH01

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Het werkingsmechanisme van tacrolimus in atopische dermatitis is niet volledig bekend. Terwijl het volgende werd geobserveerd, is de klinische significantie van deze observaties in atopische dermatitis niet bekend.
Via zijn bindingen met een specifiek cytoplasmatisch immunofiline (FKBP12) remt tacrolimus de calciumafhankelijke signaaltransductiepaden in T-cellen, waarbij de transcriptie en synthese van IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 en andere cytokinen zoals GM-CSF, TNF-α en IFN-γ wordt verhinderd.
In vitro, in Langerhanscellen geïsoleerd uit normale humane huid, vermindert tacrolimus de stimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Het werd ook aangetoond dat tacrolimus de vrijzetting van onstekingsmediatoren van de mastcellen in de huid, basofielen en eosinofielen inhibeert.
In dieren onderdrukte tacrolimuszalf ontstekingsreacties in experimentele en spontane dermatitismodellen die op humane atopische dermatitis lijken.Tacrolimuszalf deed de huiddikte niet afnemen en veroorzaakte ook geen huidatrofie in dieren.
Bij patiënten met atopische dermatitis ging de verbetering van de huidlaesies gedurende de behandeling met tacrolimuszalf gepaard met een verminderde Fc-receptorexpressie op Langerhanscellen en een vermindering van hun hyperstimulerende activiteit ten aanzien van T-cellen. Tacrolimuszalf heeft geen invloed op de collageensynthese bij de mens.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf werden geëvalueerd bij meer dan 18.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalven van de innovator in fase I tot fase III klinische studies. Hieronder worden gegevens getoond afkomstig van zes grote studies.

In een zes maanden durende, in meerdere onderzoekscentra uitgevoerde, dubbelblinde, gerandomiseerde studie werd tacrolimuszalf 1 mg/g 2 maal daags aangebracht op volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis en vergeleken met een op topicaal corticosteroïden gebaseerd regime (1 mg/g hydrocortisonbutyraatzalf op romp en ledematen, 10 mg/g hydrocortisonacetaatzalf op gezicht en nek). Het primaire eindpunt was de respons na 3 maanden, omschreven als het aandeel patiënten met minstens 60% verbetering van de mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) in de periode tussen start van de therapie en na 3 maanden. De respons van de met 1 mg/g tacrolimuszalf behandelde groep (71,6%) was significant hoger dan de met topicaal aangebrachte corticosteroïdenzalf behandelde groep (50,8%; $p<0,001$; zie Tabel 1). De respons in beide groepen was na 6 maanden vergelijkbaar met de resultaten na 3 maanden.

Tabel 1 Werkzaamheid van de 0,1% zalf van de innovator vergeleken met een topicaal toegediende corticosteroïd na 3 maanden

	Topicaal toegediend corticosteroïd regime§	Tacrolimus 1 mg/g (N=487)
≥ 60% verbetering van mEASI (primaire eindpunt)§§	50,8%	71,6%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	28,5%	47,7%

§ Topicaal toegediend corticosteroïd = 1 mg/g hydrocortisonbutyraat op romp en extremiteiten, 10 mg/g hydrocortisonacetaat op gezicht en nek
§§ hogere waarden = grotere verbetering

De incidentie en de aard van de meeste bijwerkingen was vergelijkbaar voor de twee behandelingsgroepen. Branderig gevoel van de huid, herpes simplex, alcoholintolerantie (flushing in het gezicht of huidirritatie na inname van een alcoholhoudende drank), huidtinteling, hyperesthesie, acne en fungale dermatitis kwamen vaker voor in de met tacrolimus behandelde groep. Tijdens de studie werden er in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de tweede studie kregen kinderen van 2 tot en met 15 jaar met matige tot ernstige atopisch dermatitis een 2 maal daags aan te brengen, drie weken durende behandeling met 0,3 mg/g tacrolimuszalf, 1 mg/g tacrolimuszalf of 10 mg/g hydrocortisonacetaatzalf. Het primaire eindpunt was het gemiddelde gebied onder de curve (AUC) van de mEASI voor de hele behandelingsduur, uitgedrukt als percentage van de baseline. De resultaten van deze in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie toonden aan dat tacrolimuszalf 0,3 mg/g en 1 mg/g significant effectiever is ($p<0,001$ voor beide concentraties) dan 10 mg/g hydrocortisonacetaatzalf (zie Tabel 2).

Tabel 2 Werkzaamheid van de zalven van de innovator vergeleken met hydrocortisonacetaat 10 mg/g zalf na 3 weken

	Hydrocortison-acetaat 10 mg/g (N=185)	Tacrolimus 0,3 mg/g (N=189)	Tacrolimus 1 mg/g (N=186)
Mediaan mEASI uitgedrukt als percentage van de baseline gemiddelde AUC (primaire	64,0%	44,8%	39,8%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	15,7%	38,5%	48,4%

§§ lagere waarden = grotere verbetering

De incidentie van lokaal branderig huidgevoel lag hoger in de groepen behandeld met tacrolimus- dan in de hydrocortisongroep. Pruritus nam in de tacrolimusgroepen af in de tijd maar niet in de hydrocortisongroep. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

De doelstelling van de derde, in meerdere onderzoekscentra gehouden, dubbelblinde gerandomiseerde studie bestond uit de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van tacrolimuszalf 0,3 mg/g één of tweemaal daags aangebracht, in vergelijking met 2 maal daags aanbrengen van 10 mg/g hydrocortisonacetaatzalf bij kinderen met matige tot ernstige atopische dermatitis. De behandelingsduur bedroeg maximaal 3 weken.

Tabel 3 Werkzaamheid van de zalven van de innovator vergeleken met hydrocortisonacetaat 10 mg/g zalf na 3 weken behandeling

	Hydrocortison-acetaat 10 mg/g 2 x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,3 mg/g 1x/dag (N=207)	Tacrolimus 0,3 mg/g 2 x/dag (N=210)

Mediaan mEASI afname percentage (primair eindpunt)§	47,2%	70,0%	78,7%
≥ 90% verbetering in Physican's Global Evaluation	13,6%	27,8%	36,7%

§ hogere waarden = grotere verbetering

Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als de procentuele daling van mEASI van baseline tot het einde van de behandeling. Een statistisch significante grotere verbetering werd aangetoond voor de behandeling met 1 of 2 maal daags aangebrachte 0,3 mg/g tacrolimuszalf in vergelijking met 2 maal daags aangebrachte hydrocortisonacetaat zalf ($p<0,001$ voor beide tacrolimusarmen). De behandeling van 2 maal daags 0,3 mg/g tacrolimuszalf was effectiever dan 1 maal daags aanbrengen (zie Tabel 3). De incidentie van lokaal branderige huid lag hoger in de groepen behandeld met tacrolimus dan in de hydrocortisongroep. Tijdens de studie werden er in geen van beide behandelingsgroepen klinisch relevante wijzigingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

In de vierde studie kregen ongeveer 800 patiënten van 2 jaar of ouder, intermitterend of continu, 1 mg/g tacrolimuszalf in een open-label langetermijnveiligheidsstudie waarvan de duur van de behandeling opliep tot 4 jaar, en waarvan 300 patiënten ten minste 3 jaar en 79 patiënten ten minste 42 maanden werden behandeld. Alle patiënten hadden, ongeacht hun leeftijd, op alle opeenvolgende meetpunten een verbetering van hun atopische dermatitis, gebaseerd op veranderingen t.o.v. baseline in de EASI score en aangetast lichaamsoppervlak. Bovendien werd er geen afname van de werkzaamheid tijdens de duur van de klinische studie vastgesteld. De totale incidentie van bijwerkingen voor alle patiënten, ongeacht de leeftijd, daalde naarmate de studie in tijd vorderde. De drie meest voorkomende bijwerkingen waren griepachtige symptomen (griep, verkoudheid, influenza, bovenste luchtweginfecties, etc.), pruritus en branderig gevoel van de huid. Er werden tijdens deze lange termijnstudie geen bijwerkingen waargenomen die niet eerder vermeld werden in voorafgaande en/of kortetermijnstudies.

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimuszalf bij de onderhoudsbehandeling van milde tot ernstige atopische dermatitis werden beoordeeld bij 524 patiënten in twee multicenter fase-III-trials met vergelijkbaar ontwerp: één studie met volwassen patiënten (≥ 16 jaar) en één studie met pediatrische patiënten (2 tot 15 jaar). In beide studies begonnen patiënten met actieve ziekte aan een open-label periode waarin de laesies gedurende maximaal 6 weken tweemaal daags met tacrolimuszalf werden behandeld totdat verbetering van de atopische dermatitis een vooraf gedefinieerde score bereikte (Investigator's Global Assessment [IGA] ≤ 2, d.w.z. vrij of vrijwel vrij van klachten of lichte klachten). Daarna gingen de patiënten verder in een dubbelblinde periode van ziektebeheersing (ZBP) van maximaal 12 maanden. De patiënten kregen na randomisatie tweemaal per week (op maandag en donderdag) eenmaal daags tacrolimuszalf (1 mg/g voor volwassenen, 0,3 mg/g voor kinderen) of eenmaal daags een neutrale zalfbasis. Als de ziekte recidiveerde, kregen de patiënten gedurende maximaal 6 weken een open-label behandeling van tweemaal daags tacrolimuszalf totdat de IGA-score van ≤ 2 wederom bereikt was.

Het primaire eindpunt in beide studies was het aantal ziekte-exacerbaties tijdens de ZBP waarvoor een 'substantiële therapeutische interventie' nodig was, gedefinieerd als een exacerbatie met een IGA-score van 3 tot 5 (d.w.z. matige, ernstige en zeer ernstige ziekte) op de eerste dag van de recidivering welke langer dan 7 dagen moest worden behandeld. In een gepoolde patiëntenpopulatie met milde tot ernstige atopische dermatitis bleek uit beide studies dat behandeling met tacrolimuszalf tweemaal per week over een periode van 12 maanden significant voordeel opleverde wat betreft het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten. In een subanalyse van een gepoolde patiëntenpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis bleven de verschillen statistisch significant (zie Tabel 4). In deze studies werden geen bijwerkingen waargenomen waarvan niet al eerder melding was gemaakt.

Tabel 4 Werkzaamheid (subpopulatie met matige tot ernstige atopische dermatitis) van de zalven van de innovator vergeleken met neutrale zalfbasis

	Volwassenen, ≥ 16 jaar	Kinderen, 2 tot 15 jaar

	Tacrolimus 1 mg/g Tweemaal per week (N=80)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (N=73)	Tacrolimus 0,3 mg/g Tweemaal per week (N=78)	Neutrale zalfbasis Tweemaal per week (N=75)
Mediaan aantal exacerbaties waarvoor een substantiële interventie nodig was, gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbaties bij wie een substantiële interventie nodig was)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie waarvoor een substantiële interventie nodig was	142 dagen	15 dagen	217 dagen	36 dagen
Mediaan aantal exacerbaties gecorrigeerd voor risicotijd (% patiënten zonder exacerbatieperioden)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediane tijd tot eerste exacerbatie	123 dagen	14 dagen	146 dagen	17 dagen
Gemiddeld (SD) percentage dagen van exacerbatie-behandeling	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

$p < 0,001$ ten gunste van tacrolimuszalf 1 mg/g (volwassenen) en 0,3 mg/g (kinderen) voor het primaire eindpunt en de belangrijkste secundaire eindpunten

Er werd een zeven maanden durend, dubbelblind, gerandomiseerd parallelgroeponderzoek uitgevoerd bij pediatrische patiënten (van 2 tot 11 jaar) met matige tot ernstige atopische dermatitis. De ene groep patiënten werd behandeld met tacrolimus 0,3 mg/g zalf (n=121) tweemaal daags gedurende 3 weken en daarna eenmaal daags tot aan genezing. In de controlegroep werden patiënten behandeld met 10 mg/g hydrocortisonacetaatzalf voor het gelaat en de nek en 1 mg/g hydrocortisonbutyraatzalf voor de romp en ledematen (n=111) tweemaal daags gedurende 2 weken en vervolgens hydrocortisonacetaat tweemaal daags op alle aangetaste plaatsen. Tijdens deze periode ontvingen alle patiënten en controlepatiënten (n=44) een primaire immunisatie en werden zij opnieuw getest met een eiwitconjugaatvaccin tegen Neisseria meningitidis serogroep C.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek was de respons op vaccinatie, gedefinieerd als het percentage patiënten met een serum bactericide antilichaam (SBA)-titer ≥ 8 tijdens het bezoek in week 5. Uit de analyse van de respons in week 5 bleek dat de behandelingsgroepen gelijkwaardig waren (hydrocortison 98,3%, tacrolimuszalf 95,4%; 7-11 jaar: 100% in beide groepen). De resultaten in de controlegroep waren vergelijkbaar.
De primaire respons op vaccinatie was niet aangetast.

Gegevens over de klinische werkzaamheid en veiligheid van Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel, multicentrumonderzoek met drie armen naar therapeutische equivalentie werden 650 volwassen patiënten met matige tot ernstige atopische dermatitis opgenomen. De behandelingsduur bedroeg maximaal 6 weken. In totaal werden er 650 patiënten gerandomiseerd in de verhouding 2:2:1 in dosisgroepen met Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf, 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator of placebo (neutrale zalfbasis). Patiënten kregen een van de onderzoeksproducten 6 weken lang tweemaal daags toegediend in de verhouding 2:2:1. De

behandelingsarm werd bepaald aan de hand van het randomiseringsschema. Patiënten kwamen 9 maal naar de kliniek voor een vergelijkende evaluatie naar de veiligheid en werkzaamheid.

In de evaluatie van alle primaire en secundaire eindpunten werden patiënten opgenomen die waren inbegrepen in de per-protocol (PP) en intent-to-treat (ITT) populaties. Van de 650 patiënten kwamen er 547 in aanmerking voor de PP-groep en 630 voor de ITT-groep. Het primaire eindpunt werd gedefinieerd als het gemiddelde % verandering vanaf de baseline (% CFB) in de EASI-totaalscore voor de PP- en ITT-groepen.

Tabel 5. Gemiddelde EASI-score voor PP-groep:

Parameter	Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf (N=220)	1 mg/gtacrolimuszalf van de innovator (N=224)	Placebo (N=103)
Gemiddelde (SD) EASI-totaalscore bij baseline	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Gemiddelde (SD) EASI-totaalscore aan het einde van de behandeling (week 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Absolute verandering vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling in de EASI-totaalscore	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabel 6. Gemiddelde EASI-score voor ITT-groep:

Parameter	Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf (N=253)	1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator (N=251)	Placebo (N=126)
Gemiddelde (SD) EASI-totaalscore bij baseline	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Gemiddelde (SD) EASI-totaalscore aan het einde van de behandeling (week 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Absolute verandering vanaf de baseline tot aan het einde van de behandeling in de EASI-totaalscore	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabel 7. Werkzaamheid van Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf versus de 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator in week 6

Parameters	Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf versus de 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator tweemaal daags
Gemiddeld % CFB in EASI-totaalscore voor PP-groep	-2,23 % (95 % BI: -8,60 % tot en met 4,13 %) (N=547)
Gemiddeld % CFB in EASI-totaalscore voor ITT-groep	-3,52 % (95 % BI: -11,01 % tot en met 3,97 %) (N=630)

Het betrouwbaarheidsinterval van 95% voor het verschil in het gemiddelde % verandering in de EASI-totaalscore vanaf baseline voor het testproduct versus het innovatorproduct voor de PP-groep, ligt binnen de vooraf gedefinieerde grenswaarde (-15,00%, 15,00%) voor de therapeutische equivalentie.

Tabel 8. Werkzaamheid van Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf en de 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator vergeleken met placebo in week 6

Parameters	Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf tweemaal daags	1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator tweemaal daags
Gemiddeld % CFB in EASI-totaalscore voor PP-	28,46 %	30,70 %

groep verteleken met placebo	(97,5 % BI; 19,62 % tot en met 37,30 %) (N=547)	(97,5 % BI; 21,88 % tot en met 39,51 %) (N=547)
Gemiddeld % CFB in EASI-totaalscore voor ITT-groep verteleken met placebo	35,26 % (97,5 % BI; 25,12 % tot en met 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % BI; 28,62 % tot en met 48,95 %) (N=630)

Voor zowel Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf versus placebo als de 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator versus placebo is de onderste limiet van 97,5% BI voor het verschil in het gemiddelde % verandering van de EASI-totaalscore vanaf baseline groter dan 0 voor de PP-groep. Hieruit blijkt de superieuriteit van Tacrolimus Accord 1 mg/g zalf en de 1 mg/g tacrolimuszalf van de innovator aan het placebo.

De incidentie en de aard van de meeste bijwerkingen was vergelijkbaar voor de twee tacrolimuszalf-behandelingsgroepen. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, waren pijn op de plaats van toediening, pruritus op de plaats van toediening, pruritus, branderig gevoel op de huid, overgevoeligheid op de plaats van toediening, huidirritatie, papels op de plaats van toediening, warmte op de plaats van toediening en atopische dermatitits. Tijdens de studie werden er in geen van de behandelingsgroepen klinisch relevante veranderingen in de laboratoriumwaarden of in de vitale functies vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Uit klinische gegevens is gebleken dat concentraties van tacrolimus in de systemische circulatie na topische toediening laag zijn en, wanneer meetbaar, van voorbijgaande aard.

Absorptie
Uit gegevens van gezonde vrijwilligers bleek dat volgend op eenmalige of herhaalde topische toediening van tacrolimuszalf er weinig of geen systemische blootstelling aan tacrolimus is.

De beoogde dalconcentraties voor systemische immunosuppressie met orale tacrolimus zijn bij transplantatiepatiënten 5-20 ng/ml. De meeste atopische dermatitispatiënten (volwassenen en kinderen) die behandeld werden met eenmalige of herhaalde toedieningen van tacrolimuszalf (0,3 – 1 mg/g), en kinderen vanaf de leeftijd van 5 maanden behandeld met tacrolimuszalf (0,3 mg/g), hadden bloedconcentraties van minder dan 1,0 ng/ml. Bloedconcentraties van meer dan 1,0 ng/ml waren, indien ze waargenomen werden, van voorbijgaande aard. Systemische blootstelling neemt toe in functie van de grootte van de behandelde zones. Anderzijds nemen zowel de mate als de snelheid van topische absorptie van tacrolimus af naarmate de huid heelt. Bij zowel volwassenen als kinderen met een gemiddeld behandeld lichaamsoppervlak van 50%, is de systemische blootstelling (d.w.z. AUC) van tacrolimus uit tacrolimuszalf ongeveer 30 maal lager dan deze die gezien wordt bij orale immunosuppressieve dosissen bij lever- en niergetransplanteerde patiënten. De laagste tacrolimus-bloedconcentratie waarbij systemische effecten kunnen worden waargenomen is niet bekend.
Er was geen aanwijzing voor systemische accumulatie van tacrolimus in patiënten (volwassenen en kinderen) die gedurende langere (tot 1 jaar) perioden werden behandeld met tacrolimuszalf.

Distributie
Aangezien de systemische blootstelling met tacrolimuszalf laag is, wordt de hoge binding van tacrolimus aan de plasma-eiwitten (> 98,8%) als niet klinisch relevant beschouwd.
Na lokaal aanbrengen van tacrolimuszalf wordt tacrolimus selectief in de huid opgenomen zodat er minimale systemische blootstelling is.

Biotransformatie
Het metabolisme van tacrolimuszalf door de menselijke huid was niet detecteerbaar. Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever via CYP3A4.

Eliminatie
Bij intraveneuze toediening bleek tacrolimus een lage klaring te hebben. De gemiddelde totale lichaamsklaring is ongeveer 2,25 l/h. De hepatische klaring van systemisch beschikbaar tacrolimus kan verminderd zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, of bij personen die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die sterke inhibitoren zijn van CYP3A4.

Na herhaalde topische applicatie van de zalf werd de gemiddelde halfwaardetijd van tacrolimus geschat op 75 uur bij volwassenen en 65 uur bij kinderen.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetische eigenschappen van tacrolimus na topische toepassing zijn vergelijkbaar met die die bij volwassenen zijn gemeld, met minimale systemische blootstelling en geen bewijs van accumulatie (zie hierboven).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening en lokale tolerantie
Herhaaldelijke, topische toediening van tacrolimuszalf of van de neutrale zalfbasis bij ratten, konijnen en dwergvarkens ging gepaard met kleine veranderingen van de huid waaronder erytheem, oedeem en papels.
Langdurige topische behandeling van ratten met tacrolimus gaf systemische toxiciteit waaronder veranderingen in de nieren, pancreas, ogen en zenuwstelsel. Deze veranderingen werden veroorzaakt door de hoge systemische blootstelling van de knaagdieren die het gevolg was van de hoge transdermale absorptie van tacrolimus. Bij vrouwelijke dwergvarkens die werden blootgesteld aan hoge concentraties van de zalf (3%) werd als enige systemische wijziging een licht lagere gewichtstoename vastgesteld.
Konijnen bleken bijzonder gevoelig te zijn voor intraveneus toegediende tacrolimus; reversibele cardiotoxische effecten werden gezien.

Mutageniteit
In vitro en *in vivo* testen konden geen aanwijzing geven voor een genotoxisch potentieel van tacrolimus.

Carcinogeniteit
Systemische carcinogeniteitsstudies in muizen (18 maanden) en ratten (24 maanden) brachten geen carcinogeen potentieell van tacrolimus aan het licht.
In een 24-maanden durende dermale carcinogeniteitsstudie uitgevoerd op muizen met de 1 mg/g zalf, werden geen huidtumoren waargenomen. In dezelfde studie werd een verhoogde incidentie van lymfomen waargenomen in relatie tot hoge systemische blootstelling.
In een fotocarcinogeniteitsstudie werden haarloze albinomuizen chronisch behandeld met tacrolimuszalf en UV-straling. De dieren behandeld met tacrolimuszalf toonden een statistisch significante reductie in tijd tot huidtumorenontwikkeling (squamous cell carcinoma) en een toename van het aantal tumoren. Het is niet duidelijk of het effect van tacrolimus toe te schrijven is aan systemische immunosuppressie of aan een lokaal effect. Het risico voor de mens kan niet volledig worden uitgesloten aangezien de mogelijkheid voor het optreden van lokale immunosuppressie gedurende langetermijngebruik van tacrolimuszalf niet bekend is.

Reproductietoxiciteit
Embryo/foetale toxiciteit werd waargenomen bij ratten en konijnen maar enkel bij doses die duidelijk toxisch waren voor de moederdieren. Een verminderde spermafunctie werd opgemerkt bij mannelijke ratten bij hoge subcutane tacrolimusdoses.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Witte, zachte paraffine

Vloeibare paraffine
Propyleencarbonaat
Witte bijenwas
Harde paraffine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende tube: 2 jaar
Na opening: 90 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 ºC.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium laminaat tube met een low-density Polyethyleen binnenlaag en voorzien van een witte polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten: 10 g, 30 g en 60 g.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116329

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 januari 2018
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 28 februari 2024