

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 1 van 14</b>                                                    |

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke gram Tacrolimus CF 1 mg/g zalf bevat tacrolimusmonohydraat overeenkomend met 1 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 CF 1 mg/g zalf is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten (van 16 jaar en ouder).

##### Behandeling van flares

*Volwassenen en adolescenten (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 CF dient te worden gestart door artsen met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van atopische dermatitis.

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

##### Dosering

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 2 van 14</b>                                                    |

### Behandeling van flares

Tacrolimus CF kan voor kortdurende en intermitterende langdurige behandeling worden gebruikt. De behandeling mag niet continu zijn op een langetermijnbasis.

De behandeling met Tacrolimus CF dient te worden gestart zodra de eerste klachten en symptomen verschijnen. Alle aangetaste huidgebieden dienen met Tacrolimus CF 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 (16 jaar en ouder)*

Bij aanvang van de behandeling dient men Tacrolimus CF 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 CF 1 mg/g tweemaal daags. Men zal trachten, indien de klinische toestand het toelaat, de frequentie van aanbrengen te verminderen of Tacrolimus CF 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*

Tacrolimus CF 1 mg/g zalf mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar. Bij kinderen in de leeftijd tussen 2 en 16 jaar mag alleen tacrolimus 0,3 mg/g zalf worden gebruikt. Tacrolimuszalf mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar totdat verdere gegevens beschikbaar zijn.

### Onderhoudsbehandeling

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 (16 jaar en ouder)*

Volwassen patiënten (vanaf de leeftijd van 16 jaar) dienen Tacrolimus CF 1 mg/g zalf te gebruiken. Ter preventie van progressie tot recidivering dient Tacrolimus CF 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 CF 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

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 3 van 14</b>                                                    |

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*

De veiligheid en werkzaamheid van Tacrolimus 1 mg/g bij kinderen jonger dan 16 jaar zijn niet vastgesteld.

#### Wijze van toediening

Tacrolimus CF zalf dient te worden aangebracht in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid of huidgebieden die vaak worden aangetast. Tacrolimus CF zalf kan op elk deel van het lichaam aangebracht worden, inclusief het gelaat, de hals en de gewrichtsholten, maar niet op de slijmvliezen. Tacrolimus CF zalf mag niet onder occlusie worden aangebracht omdat deze toedieningswijze nog niet bij patiënten is onderzocht (zie rubriek 4.4).

### **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 CF 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 CF 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. Postmarketinggevallen van een verhoogd tacrolimusgehalte in het bloed zijn gemeld bij patiënten met deze huidaandoeningen. Tacrolimus CF dient niet te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of verworven immuundeficiënties of door patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

#### *Pediatrische patiënten*

Oplettendheid dient te worden betracht wanneer Tacrolimus CF 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 CF 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 CF behandeling bij pediatriche patiënten, als onderdeel van deze evaluatie, overwogen te worden (zie rubriek 4.2).

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 4 van 14</b>                                                    |

Het werkzame bestanddeel van Tacrolimus CF 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 tacrolimuszalf 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 soms (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 etiologie ervan onderzocht worden. Wanneer een duidelijke etiologie van de lymfadenopathie ontbreekt of bij aanwezigheid van acute infectieuze mononucleosis, moet de stopzetting van de behandeling met tacrolimus 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 CF zalf wordt gestart. De behandeling met tacrolimuszalf gaat samen 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 CF beoordeeld te worden.

Emollientia mogen niet op dezelfde plek worden aangebracht binnen de 2 uur vóór of na het aanbrengen van Tacrolimus CF 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.

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 5 van 14</b>                                                    |

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 erythrodermie 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**

### 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 CF 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 Tacrolimus CF zalf niet aanbevolen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens betreffende de vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Tacrolimus CF 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.

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 6 van 14</b>                                                    |

Bijwerkingen die vermoedelijk verband houden met de behandeling worden hieronder vermeld per orgaanklasse. De frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Systeem / orgaan-<br>klassen                                          | Zeer vaak<br>( $\geq 1/10$ )                                         | Vaak ( $\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ )                                                                                                                                                                                                  | Soms ( $\geq 1/1000$ ,<br>$< 1/100$ ) | Niet bekend<br>(kan met de<br>beschikbare<br>gegevens niet<br>worden<br>bepaald) |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Infecties en<br>parasitaire<br>aandoeningen                           |                                                                      | Lokale huidinfectie<br>ongeacht specifieke<br>etiologie met inbegrip<br>van, maar niet beperkt<br>tot:<br>Eczema herpeticum,<br>Folliculitis,<br>Herpes simplex,<br>Virale herpes infectie,<br>Varicelliforme eruptie<br>van Kaposi* |                                       | Oftalmische<br>herpesinfectie<br>*                                               |
| Voedings- en<br>stofwisselings-<br>stoornissen                        |                                                                      | Alcoholintolerantie<br>(rood worden in het<br>gezicht of huidirritatie<br>na inname van<br>alcoholhoudende<br>dranken)                                                                                                               |                                       |                                                                                  |
| Zenuwstelsel-<br>aandoeningen                                         |                                                                      | Paresthesie en<br>dysesthesie<br>(hyperesthesie,<br>branderig gevoel)                                                                                                                                                                |                                       |                                                                                  |
| Huid en<br>onderhuid-<br>aandoeningen                                 |                                                                      | Pruritus                                                                                                                                                                                                                             | Acne*                                 | Rosacea*<br>Lentigo*                                                             |
| Algemene<br>aandoeningen<br>en toedienings-<br>plaatsstoornis-<br>sen | Branderig<br>gevoel of<br>pruritus op de<br>plaats van<br>toediening | Warmtegevoel,<br>erytheem, pijn, irritatie,<br>paresthesie of<br>huiduitslag op de plaats<br>van toediening                                                                                                                          |                                       | Oedeem op de<br>plaats van<br>toediening*                                        |
| Onderzoeken                                                           |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                       | Verhoogd gehalte<br>van genees-<br>middel*<br>(zie rubriek 4.4)                  |

\* De bijwerking is gemeld gedurende postmarketingervaring

#### Onderhoudsbehandeling

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 7 van 14</b>                                                    |

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](http://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: Middelen tegen dermatitis, met uitzondering van corticosteroïden, 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- $\alpha$  en IFN- $\gamma$  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 ontstekingsmediatoren 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 tacrolimus werden geëvalueerd bij meer dan 18.500 patiënten die werden behandeld met tacrolimuszalf in fase I tot fase III klinische studies. Hieronder worden gegevens getoond afkomstig van zes grote studies.

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 8 van 14</b>                                                    |

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 na 3 maanden**

|                                                    | Topicaal toegediend corticosteroïd regime§ (N=485) | Tacrolimus 1 mg/g (N=487) |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------|
| ≥ 60% verbetering van mEASI (primaire eindpunt)§§  | 50,8%                                              | 71,6%                     |
| ≥ 90% verbetering in Physician'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 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 eindpunt)§ | 64,0%                                 | 44,8%                       | 39,8%                     |

|                                  |               |               |          |          |              |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 2026-07 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 1.1 | Approved MEB |
|----------------------------------|---------------|---------------|----------|----------|--------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 9 van 14</b>                                                    |

|                                                   |       |       |       |
|---------------------------------------------------|-------|-------|-------|
| ≥ 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 na 3 weken**

|                                                           | Hydrocortison-acetaat 10 mg/g<br>2 x/dag (N=207) | Tacrolimus 0,3<br>mg/g 1x/dag<br>(N=207) | Tacrolimus 0,3<br>mg/g 2 x/dag<br>(N=210) |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Mediaan mEASI afname<br>percentage (primair<br>eindpunt)§ | 47,2%                                            | 70,0%                                    | 78,7%                                     |
| ≥ 90% verbetering in<br>Physican's Global<br>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

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 10 van 14</b>                                                   |

vergelijkbaar ontwerp: één studie met volwassen patiënten ( $\geq 16$  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]  $\leq 2$ , 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 recideerde, kregen de patiënten gedurende maximaal 6 weken een open-label behandeling van tweemaal daags tacrolimuszalf totdat de IGA-score van  $\leq 2$  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)**

|                                                                                                                                                                                            | Volwassenen, $\geq 16$ jaar                            |                                                         | Kinderen, 2 tot 15 jaar                                  |                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                            | Tacrolimus<br>1 mg/g<br>Tweemaal<br>per week<br>(N=80) | Neutrale<br>zalfbasis<br>Tweemaal<br>per week<br>(N=73) | Tacrolimus<br>0,3 mg/g<br>Tweemaal<br>per week<br>(N=78) | Neutrale<br>zalfbasis<br>Tweemaal<br>per week<br>(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                                                |

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 11 van 14</b>                                                   |

|                                                                    |             |             |             |             |
|--------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Gemiddeld (SD)<br>percentage dagen van<br>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  $\geq 8$  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.

## 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 niertransplantatiepatiënten. 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.

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                            |                         |                                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands           |                         | Module 1<br>Administrative information and<br>prescribing information |
| Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf                 | NL/H/6361<br>RVG 134668 |                                                                       |
| tacrolimusmonohydraat                      |                         |                                                                       |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics |                         | 1.3.1.1 / 12 van 14                                                   |

#### Biotransformatie

Het metabolisme van tacrolimus 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 mg/g) 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 potentieel 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 albinommuizen chronisch behandeld met tacrolimuszalf en UV-straling. De dieren behandeld met tacrolimuszalf toonden een statistisch significante reductie in tijd tot huidtumorenontwikkeling (plaveiselcelcarcinoom) en een toename van het aantal tumoren. Dit effect trad op bij de hogere concentraties van 0,3 mg/g en 1 mg/g. Het is momenteel niet bekend of dit relevant is voor mensen. 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

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 13 van 14</b>                                                   |

toxisch waren voor de moederdieren. Een verminderde spermafunctie werd opgemerkt bij mannelijke ratten bij hoge subcutane doses van tacrolimus.

## 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

2 jaar  
Na eerste opening: binnen 6 maanden gebruiken

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Gelamineerde tubes met een binnenvoering van HDPE, met een aluminium afdichting en voorzien van een witte polypropyleen schroefdop.

Verpakkingsgrootten:  
1 tube van 10 g of 30 g.  
Multiverpakking met 2 tubes, elk van 30 g.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtsstraat 31-E

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|

|                                                   |                                       |                                                                              |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Centrafarm B.V., The Netherlands                  |                                       | <b>Module 1</b><br>Administrative information and<br>prescribing information |
| <b>Tacrolimus CF 1 mg/g, zalf</b>                 | <b>NL/H/6361</b><br><b>RVG 134668</b> |                                                                              |
| tacrolimusmonohydraat                             |                                       |                                                                              |
| <b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b> |                                       | <b>1.3.1.1 / 14 van 14</b>                                                   |

4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 134668

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 augustus 2026

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

|                                     |                      |                      |                    |                 |                     |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
| Department of<br>Regulatory Affairs | <b>Date:</b> 2026-07 | <b>Authorisation</b> | <b>CM:</b><br>MvdA | <b>Rev.</b> 1.1 | <b>Approved MEB</b> |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|