

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tacrolimus Accord 0,1 % voide

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g voidetta sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1,0 mg takrolimuusua.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Voide

Valkoinen, hieman kellertävä voide.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Tacrolimus Accord 0,1 % voide on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (16-vuotiaiden tai sitä vanhempien) hoitoon.

#### Pahenemisvaiheiden hoito

*Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, eivät sovi.

#### Ylläpitohoito

Kohtalaisen vaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoito ihottuman pahenemisvaiheiden estämiseksi ja oireettomien aikojen pidentämiseksi potilailla, joiden ihottuma uusiutuu erittäin tihein välein (eli vähintään 4 kertaa vuodessa) ja jotka ovat saaneet vasteen enintään 6 viikon pituisen ylläpitohoidon aikana, kun takrolimuusihoidoa käytettiin kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Tacrolimus Accord -hoidon saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Takrolimuusivoidetta on saatavilla kahta eri vahvuutta, takrolimuusi 0,03 % ja takrolimuusi 0,1 % voiteet.

#### Annostus

#### Pahenemisvaiheiden hoito

Tacrolimus Accord -voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa hoidossa ja jaksottaisessa pitkäaikaishoidossa. Hoitoa ei pidä käyttää jatkuvasti.

Tacrolimus Accord -hoito aloitetaan heti, kun oireita ja merkkejä alkaa esiintyä. Kutakin ihoaluetta hoidetaan Tacrolimus Accord -voiteella, kunnes iho on parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita. Tämän jälkeen potilas voi siirtyä ylläpitohoitoon (ks. alla). Hoito tulee aloittaa uudelleen heti, kun ensimmäisiä merkkejä oireiden uusiutumisesta havaitaan.

#### *Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Hoito tulee aloittaa Tacrolimus Accord 0,1 % voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä, ja hoitoa jatketaan, kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen hoito Tacrolimus Accord 0,1 % voiteella kahdesti päivässä. Kliinisen tilan salliessa on pyrittävä harventamaan hoitokertoja tai käyttämään miedompaa takrolimuusi 0,03% voidetta.

Yleensä paranemista voidaan havaita viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

#### *Vanhukset*

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että annosmuutokset olisivat tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

2-16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain takrolimuusi 0,03 % voidetta.

Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

#### Ylläpitohoito

Ylläpitohoito sopii potilaille, jotka saavat vasteen enintään 6 viikkoa kestäneen hoidon aikana, kun takrolimuusivoidetta käytetään kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita).

#### *Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Aikuispotilaiden (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat) tulee käyttää Tacrolimus Accord 0,1 % voidetta. Tacrolimus Accord -voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Tacrolimus Accord -voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, lääkärin tulee arvioida potilaan vointi ja päättää, jatketaanko ylläpitohoitoa edelleen, vaikka yli 12 kuukautta kestävä ylläpito hoidon turvallisuudesta ei ole tietoja.

Jos ihottuma pahenee, voidetta tulee käyttää jälleen kahdesti päivässä (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

#### *Vanhukset*

Vanhuksilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. edellä oleva kohta "Pahenemisvaiheiden hoito").

#### *Pediatriset potilaat*

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain takrolimuusi 0,03 % voidetta. Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

#### *Antotapa*

Tacrolimus Accord -voidetta levitetään ohuelti ihoalueelle, jolla on ihottumaa tai jolla ihottumaa yleensä esiintyy. Tacrolimus Accord -voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvat, kaula ja taipeet, mutta ei limakalvoille. Tacrolimus Accord -voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla, koska tällaista käyttötapaa ei ole tutkittu potilailla (ks. kohta 4.4).

Potilaita tulee neuvoa välttämään kylpemistä, suihkussa käyntiä ja uimista välittömästi voiteen annostelun jälkeen, koska vesi saattaa huuhtoa lääkkeen pois.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, yleisesti makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tacrolimus Accord -voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultraviolettin valon (UV) käyttöä sekä psoraleenien ja UVB:n tai UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuojavoiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatetuksella. Tacrolimus Accord -voidetta ei pidä levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja.

Lääkärin tulee tutkia kaikki hoidetulla ihoalueella ilmenevät muutokset aikaisempaan ihottumaan verrattuna.

Takrolimuusivoiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on heikentynyt ihon läpäisyesteen toiminta, kuten Nethertonin oireyhtymä, lamellaarinen iktyoosi, yleistynyt erythrodermia tai ihonsiirron hyljintäreaktio (GVHD). Nämä ihosairaudet voivat lisätä takrolimuusin imeytymistä. Ei myöskään suositella takrolimuusin käyttöä suun kautta näiden ihosairauksien hoitoon. Markkinoille tulon jälkeen, näiden sairauksien yhteydessä on raportoitu kohonneista takrolimuusin tasoista veressä. Tacrolimus Accordia ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus tila tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Tacrolimus Accord -voidetta käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2).

Potilaita, erityisesti lapsia, on arvioitava jatkuvasti Tacrolimus Accord -hoidon aikana hoitovasteen ja hoidon jatkamisen tarpeen toteamiseksi. 12 kuukauden jälkeen tähän arviointiin tulee lapsilla sisältyä Tacrolimus Accord -hoidon keskeyttäminen (ks. kohta 4.2). Tacrolimus Accord -voiteen vaikutusta alle 2-vuotiaiden lasten immuunijärjestelmän kehittymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 4.1).

Tacrolimus Accord sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Annettaessa elinsiirtopotilaille systeemisesti sekä pitkäaikaista voimakasta immunosuppressiohoitoa että kalsineuriinin estäjiä lymfooma- ja ihon maligniteettiriskin on todettu lisääntyneen. Tacrolimus Accord -voidetta saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia ja paikallisen immunosuppression merkitystä ei tunneta.

Varmoja johtopäätöksiä ei voida tehdä, mutta pitkäaikaistutkimusten tulosten ja kokemuksen perusteella Tacrolimus Accord -voiteen käytön ja pahanlaatuisten kasvainten kehittymisen välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. On suositeltavaa käyttää pienintä vahvuutta, annosta ja tarvittavaa hoitoaikaa perustuen hoitavan lääkärin arvioon potilaan kliinisestä tilasta (ks. kohta 4.2).

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8 %) imusolmukesairauksista. Pääosa näistä tapauksista liittyi infektioihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottihoidolla. Hoidon alussa todettava imusolmukesairaus tulee tutkia ja sitä tulee tarkkailla. Jos imusolmukesairauksia esiintyy, on niiden etiologia selvitettävä. Etiologian ollessa epäselvä tai mononukleoosin yhteydessä, on harkittava Tacrolimus Accord -hoidon keskeyttämistä. Potilaita, joille kehittyy imusolmukesairaus hoidon aikana, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu. Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille.

Takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Tacrolimus Accord -voiteella, tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Tacrolimus Accord -hoitoon voi liittyä lisääntynyt follikuliitti- ja herpes virus -infektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio) (ks. kohta 4.8). Jos näitä infektioita ilmenee, tulee arvioida Tacrolimus Accord -voiteen käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde.

Perusvoiteita ei saa käyttää samalle alueelle kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Tacrolimus Accord -voiteen laittamista. Muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Systeemisten steroidien tai immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevilla vedellä pois.

Takrolimuusivoiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella.

Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä kätensä voiteen laittamisen jälkeen, ellei käsiä ole tarkoitus hoitaa.

Takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa ja vaikka pitoisuus veressä on paikallishoidon jälkeen matala, voidetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloitu ihmisen iholla, voidaan olettaa, että merkittäviä takrolimuusin metaboliaan vaikuttavia perkutaaneja interaktioita ei ole.

Systeemisesti käytettävä takrolimuusi metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) entsyymien vaikutuksesta. Paikallisesti annosteltavan takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä (< 1,0 ng/ml) ja on epätodennäköistä, että samanaikaisesti annettavilla aineilla, joiden tiedetään olevan CYP3A4-inhibiittoreita, olisi vaikutusta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois ja siksi on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan systeemisesti aineita, joiden tiedetään olevan CYP3A4 inhibiittoreita (esim. erytromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja diltiatseemi) potilaille, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

##### *Pediatriset potilaat*

2–11-vuotiaille lapsille tehdyssä interaktiotutkimuksessa selvitettiin seroryhmä C:n *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan kehitetyn proteiinikonjugaattirokotteen käyttöä. Tutkimuksessa ei todettu vaikutusta rokotteen välittömään vasteeseen, immunologisen muistin kehittymiseen eikä vasta-aine- tai soluvälitteiseen immuniteettiin (ks. kohta 5.1).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Fertiliteettitietoja ei ole saatavilla.

### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tacrolimus Accord -voidetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

### Imetys

Ihmisistä saadut tiedot osoittavat, että systeemisesti käytetty takrolimuusi erittyy äidinmaitoon. Vaikka kliiniset tiedot osoittavat, että takrolimuusivoiteen systeeminen vaikutus on vähäistä, takrolimuusivoidetta käytettäessä ei suositella rintaruokintaa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tacrolimus Accord -voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa noin 50 % potilaista on kokenut haittavaikutuksena jonkin tyyppistä ihoärsytystä hoitoalueella. Polttava tunne ja kutina olivat erittäin yleisiä. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja helpottuivat viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Punoitus oli yleinen ihoärsytykseen liittyvä haittavaikutus. Yleisesti havaittiin myös kuumotusta, kipua, parestesiaa ja ihottumaa annostuspaikassa. Alkoholi-intoleranssi (kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen) oli tavallinen.

Potilaiden riski saada follikuliitti, akne ja herpes virus -infektioita voi lisääntyä.

Alla on listattu systeemisen elinluokituksen mukaisesti haittavaikutukset, joiden voidaan epäillä liittyvän hoitoon. Esiintymistiheys on jaoteltu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Systeeminen elinluokitus</b>	<b>Hyvin yleinen <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Yleinen <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Melko harvinainen <math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Ei tiedossa (ei voi arvioida käytettävissä olevan aineiston perusteella)</b>
Infektiot		Paikallinen ihotulehdus erityisestä etiologiasta riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: Herpes ekseema, Follikuliitti, Herpes simplex, Herpes simplex -viruksen aiheuttama infektio, Kaposin variselliforminen eruptio*		Silmän herpesinfektio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholiin		

		nauttimisen jälkeen)		
Hermosto		Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus, polttava tunne)		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihoärsytys <sup>§</sup>	Akne*	Ruusufinni* Lentigo*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Annostuspaikan polttelu, Annostuspaikan kutina	Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma, annostuspaikan yliherkkyys		Annostuspaikan turvotus*
Tutkimukset				Kohonnut lääkkeen taso* (ks. kohta 4.4)

\* Haittavaikutuksia on raportoitu käytössä, markkinoille tulon jälkeen

§ Haittavaikutus on raportoitu Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen faasin III kliinisissä tutkimuksissa

#### Markkinoille tulon jälkeen

Maligniteetteja, mm. iholymfoomia (ihon T-solulymfoomia) ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää on todettu takrolimuusivoidetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

#### Ylläpitohoito

Kun (kahdesti viikossa annosteltavaa) ylläpitohoitoa tutkittiin aikuisilla ja lapsilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, seuraavia haittavaikutuksia havaittiin esiintyvän useammin kuin verrokkiryhmässä: hoidettavan alueen märkärupi (7,7 % lapsilla) ja hoidettavan alueen infektiot (6,4 % lapsilla ja 6,3 % aikuisilla).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

Jos valmistetta nautitaan, voivat yleiset tukitoimenpiteet olla paikallaan. Näihin kuuluvat vitamiinien seuranta ja kliinisen tilan havainnointi. Oksettamista tai vatsahuuhtelua ei suositella voidepohjan ominaisuuksien vuoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AH01

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutusmekanismia atooppisessa ihottumassa ei täysin ymmärretä. Vaikka seuraavia havaintoja on tehty, ei näiden havaintojen kliinistä merkitystä atooppisessa ihottumassa tiedetä. Sitoutumalla erityiseen sytoplasman immunofiiliin (FKBP12) takrolimuusi inhiboi kalsiumista riippuvia T-solu-singaalin välittymisjärjestelmiä, jolloin transkriptio estyy ja, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja muiden sytokiinien, kuten GM-CSF, TNF- $\alpha$  ja INF- $\gamma$ , synteesi estyy.

*In vitro* takrolimuusi vähentää T-soluihin kohdistuvaa stimulatorista aktiivisuutta normaali ihosta erillään olevissa Langerhansin soluissa. Takrolimuusin on myös osoitettu inhiboivan inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista ihon syöttösoluista, basofiileista ja eosinofiileista.

Eläimillä takrolimuusivoide helpottaa kokeellisia ja spontaaneja tulehdusreaktiomalleja, jotka vastaavat ihmisen atooppista ihottumaa. Takrolimuusivoide ei ohentanut eläinten ihoa eikä aiheuttanut ihon atrofiaa.

Atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla iholeesioiden paraneminen takrolimuusivoidehoidon aikana liittyi Fc-reseptorien vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Takrolimuusivoiteen teho ja turvallisuus on arvioitu yli 18 500 innovaattorin takrolimuusivoiteella hoidetulla potilaalla faasien I-III kliinisissä tutkimuksissa. Tässä esitetään kuuden merkittävimmän tutkimuksen tulokset.

Kuuden kuukauden randomisoidussa kaksoissokko-, monikeskustutkimuksessa annosteltiin 0,1 % takrolimuusivoideita kaksi kertaa päivässä aikuisille, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoitoa verrattiin paikalliseen kortikosteroidihoitoon (0,1 % hydrokortisonibutyaatti vartalolle ja raajoille, 1 % hydrokortisoniasetaatti kasvoille ja kaulaan). Ensisijainen päätepiste oli vasteen suuruus kolmantena kuukautena. Vaste määritettiin niiden potilaiden määränä, joilla paranemista tapahtui vähintään 60 % mEASI:ssa (modifioitu ihottuma-alue ja vaikeusasteindeksi) lähtötason ja kolmen kuukauden välillä. Vaste 0,1 % takrolimuusiryhmässä (71,6 %) oli merkittävästi suurempi kuin paikallista kortikosteroidihoitoa saaneessa ryhmässä (50,8 %;  $p < 0,001$ ; Taulukko 1). Kuuden kuukauden kuluttua saatu vaste oli verrattavissa kolmen kuukauden tuloksiin.

Taulukko 1 Innovaattorin 0,1 % voiteen teho verrattuna paikalliseen kortikosteroidiin kolmantena kuukautena

	Paikallinen kortikosteroidihoito § (N=485)	Takrolimuusi 0,1% (N=487)
Vaste $\geq$ 60 % paraneminen mEASI:ssa (ensisijainen päätepiste)§§	50,8 %	71,6 %
Paraneminen $\geq$ 90 %, lääkärin yleisarvio	28,5 %	47,7 %

§ Paikallinen kortikosteroidihoito = vartalolle ja raajoille 0,1 % hydrokortisonibutyaatti, kasvoille ja kaulalle 1 % hydrokortisoniasetaatti

§§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Useimpien haittavaikutusten esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa hoitoryhmissä. Ihon polttelua, herpes simplexiiä, alkoholi-intoleranssia (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholijuoman

nauttimisen jälkeen), ihon pistelyä, liikaheikkäntuntoisuutta, aknea ja sieni-ihottumaa ilmeni useammin takrolimuusihoitoryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Toisessa tutkimuksessa 2–15-vuotiaat lapset, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma, saivat kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan 0,03 % takrolimuusivoideetta, 0,1 % takrolimuusivoideetta tai 1 % hydrokortisoniasetaattivoideetta. Ensisijainen päätepiste oli mEASI:n AUC (area under the curve) prosentteina perustason keskiarvosta hoitajakson aikana. Tämän randomisoidun kaksoissokko-, monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että 0,03 % ja 0,1 % takrolimuusivoiteet olivat merkittävästi tehokkaampia ( $p < 0,001$ , molemmilla) kuin 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (Taulukko 2).

Taulukko 2 Innovaattorin voiteiden teho verrattuna paikalliseen 1 % hydrokortisoniasetaattiin kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % (N=185)	Takrolimuusi 0,03 % (N=189)	Takrolimuusi 0,1 % (N=186)
Mediaani mEASI prosentteina perustason AUC:n keskiarvosta (ensisijainen päätepiste)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Paraneminen $\geq 90$ %, lääkärin yleisarvio	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ Alhaisempi arvo = suurempi paraneminen

Paikallista ihon polttelua oli enemmän takrolimuusihoitoryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Kutina väheni ajan kuluessa takrolimuusiryhmässä, mutta ei hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Kolmannessa randomisoidussa monikeskus-, kaksoissokkotutkimuksessa oli tarkoituksena arvioida kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä annosteltavan 0,03 % takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen. Tutkimus tehtiin lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kolme viikkoa.

Taulukko 3 Innovaattorin voiteiden teho verrattuna paikalliseen 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen kolmannella viikolla

	Hydrokortisoniasetaatti 1 % kaksi kertaa päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kerran päivässä (N=207)	Takrolimuusi 0,03 % kaksi kertaa päivässä (N=210)
Mediaani mEASI:n prosentuaalinen pieneneminen (ensisijainen päätepiste)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Paraneminen $\geq 90$ %, lääkärin yleisarvio	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen



Ensisijainen päätepiste määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienenemisenä perustasolta hoidon loppuun. Tilastollisesti merkittävästi parempi paraneminen osoitettiin kerran tai kahdesti päivässä annosteltavalla 0,03 % takrolimuusivoiteella verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan hydrokortisoniasetaattivoiteeseen ( $p < 0,001$ , molemmissa). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03 % takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Paikallinen ihon polttelu oli voimakkaampaa takrolimuusivoideryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Neljännessä tutkimuksessa noin 800 potilasta (2-vuotiaita ja sitä vanhempia) saivat 0,1 % takrolimuusivoidetta jaksottaisesti tai jatkuvasti avoimessa, pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa neljän vuoden ajan, 300 potilasta saivat hoitoa vähintään kolme vuotta ja 79 potilasta vähintään 42 kuukautta. Perustasolta tapahtuviin muutoksiin EASI:ssa ja kehon ihottuma-alueilla perustuen havaittiin atooppisen ihottuman paranemista iästä riippumatta kaikissa myöhemmissä ajankohdissa. Lisäksi kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu todisteita tehon heikkenemisestä. Yleisesti haittavaikutuksilla oli taipumusta vähentyä hoidon kestäessä kaikilla potilailla iästä riippumatta. Kolme tavallisimmin havaittua haittavaikutusta olivat flunssan kaltaiset oireet (vilustuminen, nuha, influenssa, ylemmät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempi kestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

Takrolimuusivoiteen käytön turvallisuutta ja tehoa lievän, keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman ylläpito-hoidossa arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joihin osallistui 524 potilasta. Toiseen tutkimukseen otettiin aikuispotilaita ( $\geq 16$  vuotta) ja toiseen lapsipotilaita (2–15 vuotta). Molemmissa tutkimuksissa potilaat, joiden sairaus oli aktiivinen, otettiin avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana ihottuma-alueita hoidettiin takrolimuusivoiteella kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes ihon paranemisen pistemäärä saavutti ennalta määrätyn raja-arvon (tutkijan yleisarvio  $\leq 2$  eli iho oli parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita). Tämän jälkeen potilaat siirrettiin kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun vaiheeseen enintään 12 kk ajaksi. Heidät satunnaistettiin käyttämään joko takrolimuusivoidetta (0,1 % aikuisilla ja 0,03 % lapsilla) tai vehikkeliä kerran vuorokaudessa kahdesti viikossa, maanantaisin ja torstaisin. Jos ihottuma uusiutui, potilaat saivat avoimena hoitona takrolimuusivoidetta kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes tutkijan yleisarviopisteet palasivat  $\leq 2$  pisteen tasolle.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden kaksoissokkoutetun, kontrolloidun hoitovaiheen aikana esiintyneiden ihottuman pahenemisvaiheiden määrä, joiden aikana tarvittiin ”runsasta hoitoa” (määritelmä: ihottuman pahenemisvaihe, jonka yhteydessä tutkijan yleisarviopisteet olivat 3–5 [keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea ihottuma] uusiutumisen ensimmäisenä päivänä ja joka vaati yli 7 päivää kestänyttä hoitoa). Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että takrolimuusivoiteen käyttö kahdesti viikossa paransi sekä ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtumien tuloksia 12 kk aikana yhdistetyssä potilaspopulaatiossa, johon kuului lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita. Erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä, kun tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä tarkasteltiin yhdistettyä populaatiota, johon kuului vain keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita (taulukko 4). Tutkimuksissa ei havaittu mitään haittatapahtumia, joita ei olisi ilmoitettu jo aiemmin.

Taulukko 4 Alkuperäisvalmisteen teho (keskivaikeaa tai vaikeaa ihottumaa sairastavien osapopulaatio) verrattuna vehikkeliin

	Aikuiset, $\geq 16$ v		Lapset, 2–15 v	
	Takrolimuusi 0,1 % kahdesti viikossa (N=80)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=73)	Takrolimuusi 0,03 % kahdesti viikossa (N=78)	Vehikkeli kahdesti viikossa (N=75)
Runsasta hoitoa	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)

vaatineiden pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei runsasta hoitoa vaatinutta pahenemisvaihetta, %)				
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta, joka vaati runsasta hoitoa	142 vrk	15 vrk	217 vrk	36 vrk
Pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei lainkaan pahenemisvaiheita, %)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta	123 vrk	14 vrk	146 vrk	17 vrk
Pahenemisvaiheiden hoitopäivien prosenttiosuuden keskiarvo (keskihajonta)	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat:  $p < 0,001$  takrolimuusivoiteen eduksi (0,1 % voide aikuisilla ja 0,03 % voide lapsilla)

Seitsemän kuukautta kestäneessä kaksoissokkoutetussa ja randomisoidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa arvioitiin rokotuksella saatavaa immuunivastetta pediatriisilla potilailla (ikä 2–11 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Toisessa haarassa potilaita hoidettiin takrolimuusi 0,03 % voiteella ( $n=121$ ) kahdesti päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes ihottuma parani. Vertailuhaarassa potilaat saivat 1-prosenttista hydrokortisoniasetaattivoideetta päähän ja kaulaan sekä 0,1-prosenttista hydrokortisonibutyrasetaattivoideetta vartaloon ja raajoihin ( $n=111$ ) kahdesti päivässä kahden viikon ajan ja sen jälkeen hydrokortisoniasetaattivoideetta kahdesti päivässä kaikille alueille, joilla ihottumaa esiintyi. Tänä aikana kaikki potilaat ja verrokkit ( $n=44$ ) saivat proteiinikonjugaattia sisältäneen perus- ja tehosterokotteen *Neisseria meningitidis* seroryhmää C vastaan.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rokotteella saavutettujen vasteiden osuus, joka määriteltiin seuraavasti: niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden seerumin bakteerivastainetiteri oli vähintään 8 viikon 5 käynnillä. Viikon 5 vasteiden analyysien tulokset vastasivat toisiaan eri hoitoryhmissä (hydrokortisoni 98,3 %, takrolimuusivoide 95,4 %; 7–11-vuotiaat: 100 % kummassakin haarassa). Verrokkiryhmän tulokset olivat samankaltaiset. Vaikutusta rokotteen ensivasteeseen ei todettu.

#### *Tacrolimus Accord 0,1 %voiteen kliininen teho ja turvallisuus*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun, kolmihaaraiseen, rinnakkaisryhmin tehtyyn monikeskustutkimukseen, jossa tutkittiin terapeutista vastaavuutta, osallistui 650 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli kuusi

viikkoa. Kaikkiaan 650 potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:2:1 saamaan joko Tacrolimus Accord 0,1 % voidetta, takrolimuusi-alkuperäisvalmiste 0,1 % voidetta tai lumevalmistetta [vehikkeli (voidepohja)]. Potilaat saivat yhtä tutkimusvalmistetta kahdesti vuorokaudessa kuuden viikon ajan suhteessa 2:2:1. Hoitoaara määritettiin satunnaistamisaikataulun mukaan. Potilaat kävivät klinikalla yhdeksän eri kertaa suhteellisen turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi.

Kaikkien ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien arviointiin otettiin protokollan mukaisen (PP) potilasjoukon ja hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon potilaat. Kaikista 650 potilaasta 547 potilasta täytti PP-joukon edellytykset ja 630 potilasta ITT-joukon edellytykset. Ensisijaisen päätetapahtuman määritelmänä oli EASI (Eczema Area and Severity Index) -kokonaispisteiden keskimääräinen %-muutos lähtötilanteesta (%-CFB) sekä PP- että ITT-joukossa.

Taulukko 5 Keskimääräiset EASI-pisteet PP-joukossa:

Muuttuja	Tacrolimus Accord 0,1 % voide (N = 220)	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide (N = 224)	Lumevalmiste (N = 103)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet lähtötilanteessa	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet hoidon lopussa (viikko 6)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
EASI-kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon loppuun	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Taulukko 6 Keskimääräiset EASI-pisteet ITT-joukossa:

Muuttuja	Tacrolimus Accord 0,1 % voide (N = 253)	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide (N = 251)	Lumevalmiste (N = 126)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet lähtötilanteessa	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Keskimääräiset (SD) EASI-kokonaispisteet hoidon lopussa (viikko 6)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
EASI-kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon loppuun	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Taulukko 7 Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen teho alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteeseen verrattuna viikolla 6

Muuttujat	Tacrolimus Accord 0,1 % voide verrattuna alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteeseen kahdesti vuorokaudessa
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB PP-joukossa	-2,23 % (95 %:n luottamusväli: -8,60–4,13 %) (N = 547)
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB ITT-joukossa	-3,52 % (95 %:n luottamusväli: -11,01–3,97 %) (N = 630)

Tutkittavan valmisteen ja alkuperäisvalmisteen EASI-kokonaispisteiden keskimääräisen lähtötilanteeseen verrattun %-muutoksen eron 95 %:n luottamusväli PP-joukossa asettuu ennalta määritettyihin rajoihin (-15,00 %, 15,00 %) terapeutin vastaavuuden osalta.

Taulukko 8 Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen teho verrattuna lumevalmisteeseen viikolla 6

Muuttujat	Tacrolimus Accord 0,1 % voide kahdesti vuorokaudessa	Alkuperäisvalmiste 0,1 % voide kahdesti vuorokaudessa
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB PP-joukossa lumevalmisteeseen verrattuna	28,46 % (97,5 %:n luottamusväli: 19,62–37,30 %) (N = 547)	30,70 % (97,5 %:n luottamusväli: 21,88–39,51 %) (N = 547)
EASI-kokonaispisteiden keskimääräinen %-CFB ITT-joukossa lumevalmisteeseen verrattuna	35,26 % (97,5 %:n luottamusväli: 25,12–45,41 %) (N = 630)	38,78 % (97,5 %:n luottamusväli: 28,62–48,95 %) (N = 630)

Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen vs. lumevoiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen vs. lumevalmisteeseen EASI-kokonaispisteiden keskimääräisen lähtötilanteeseen verrattun %-muutoksen eron 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin 0 PP-joukossa, mikä osoittaa Tacrolimus Accord 0,1 % voiteen ja alkuperäisvalmiste 0,1 % voiteen paremmuuden lumevalmisteeseen verrattuna.

Useimpien haittatapahtumien esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa takrolimuusivoidetta saaneissa hoitoryhmissä. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia olivat annostuspaikan kipu, annostuspaikan kutina, kutina, polttava tunne iholla, annostuspaikan yliherkkyys, ihon ärsytys, annostuspaikan näppylät, annostuspaikan kuumotus ja atooppinen ihottuma. Laboratorioarvoissa tai elintoinnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia yhdessäkään ryhmässä tutkimuksen aikana.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeemiset pitoisuudet paikallisen annostelun jälkeen ovat alhaisia ja mitattavissa olevat pitoisuudet ohimeneviä.

### Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset kerta-annoksella tai toistuvan annostelun tutkimukset takrolimuusivoiteella ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeeminen altistus on vähäistä tai sitä ei tapahdu lainkaan.

Pienimmät kohdepitoisuudet systeemisen immunosuppression saavuttamiseksi suun kautta otettavalla takrolimuusilla ovat elinsiirtopotilailla 5-20 ng/ml. Useimmilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla (aikuisia ja lapsia), joita hoidettiin kerta-annoksella tai toistuvasti annostellulla takrolimuusivoiteella (0,03-0,1 %), ja yli 5-kuukautisilla lapsilla, joita hoidettiin takrolimuusivoiteella (0,03 %), olivat veripitoisuudet < 1,0 ng/ml. Havaitut 1,0 ng/ml ylittävän veripitoisuudet alenivat nopeasti. Systeeminen altistus lisääntyy hoidettavan alueen suurentuessa. Kuitenkin ihon parantuessa paikallisesti annostellusta takrolimuusista imeytynyt määrä ja imeytymisnopeus molemmat pienenevät. Aikuisilla ja lapsilla, joilla hoidettava ihoala on keskimäärin 50 %, on takrolimuusivoiteesta peräisin olevan takrolimuusin systeeminen altistus (esim. AUC) noin 30 kertaa pienempi kuin munuais- ja maksasiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia annoksia suun kautta. Alhaisinta takrolimuusin veripitoisuutta, jolla on systeemistä vaikutusta, ei tiedetä. Hoidettaessa potilaita (aikuisia ja lapsia) pitkiä aikoja (enintään vuoden ajan) takrolimuusivoiteella ei havaittu merkkejä takrolimuusin systeemisestä kumuloitumisesta.

### Jakautuminen

Koska takrolimuusivoiteen systeeminen altistuminen on vähäistä, ei takrolimuusin voimakkaalla proteiineihin sitoutumisella (> 98,8 %) ole oletettavasti kliinistä merkitystä.

Paikallisen takrolimuusivoiteen annostelun jälkeen takrolimuusi jakautuu selektiivisesti ihoon ja kulkeutuminen verenkiertoon on minimaalista.

#### Metabolia

Ihmisen iholla tapahtuvaa takrolimuusivoiteen metaboliaa ei voida mitata. Systeeminen takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4-entsyymien kautta.

#### Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annosteltuna takrolimuusin puhdistuma on osoittautunut vähäiseksi. Keskimääräinen totaali-clearance on noin 2,25 l/h. Systeemisen takrolimuusin maksapuhdistuma voi heiketä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4 inhibiittoreita.

Annosteltaessa voidetta toistuvasti paikallisesti arvioitiin takrolimuusin keskimääräiseksi puoliintumisaikaksi aikuisilla 75 tuntia ja lapsilla 65 tuntia.

#### *Pediatriset potilaat*

Paikallisesti käytetyn takrolimuusin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla eli systeeminen altistus oli erittäin vähäistä eikä merkkejä kumuloitumisesta havaittu (ks. yllä).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyyys

Takrolimuusivoiteen tai voidepohjan toistuvaan paikalliseen annosteluun rotilla, kaneilla ja minisioilla liittyi lieviä ihomuutoksia kuten punoitusta, turvotusta ja näppyliitä.

Takrolimuusin pitkäaikainen paikallinen käyttö rotilla johti systeemiseen toksisuuteen, johon kuului munuais-, haima-, silmä ja hermostomuutoksia. Muutokset aiheutuivat voimakkaasta systeemisestä altistuksesta jyrksijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3 %) oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naarailla.

Kanit ovat osoittaneet erityistä herkkyyttä laskimonsisäisesti annosteltavaa takrolimuusia kohtaan, palautuvia kardiotoksisia vaikutuksia on havaittu.

#### Mutageenisuus

*In vitro* ja *in vivo* kokeissa ei ole tullut esille takrolimuusin genotoksisia vaikutuksia.

#### Karsinogeenisyys

Systeemisissä karsinogeenisyyskokeissa hiirillä (18 kuukautta) ja rotilla (24 kuukautta) ei havaittu takrolimuusilla olevan karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä 24-kuukauden ihokarsinogeenisyystutkimuksessa 0,1 % voiteella ei havaittu ihokasvaimia. Samassa tutkimuksessa mitattiin lymfoomien määrän lisääntyneen, mikä liittyi suureen systeemiseen altistukseen.

Fotokarsinogeenisyystutkimuksessa karvattomia albinohiiriä hoidettiin jatkuvasti takrolimuusivoiteella ja UV-säteillä. Takrolimuusivoiteella hoidetuilla eläimillä havaittiin tilastollisesti merkittävä lyheneminen ajassa, joka kului ihokasvaimen kehittymiseen (suomusolukarsinooma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. Epäselvää on, johtuuko takrolimuusin vaikutus systeemisestä immunosuppressiosta vai paikallisesta vaikutuksesta. Ihmiseen kohdistuva riski ei ole poissuljettavissa, sillä paikallisen immunosuppression mahdollisuutta takrolimuusivoiteen pitkäaikaiskäytössä ei tiedetä.

#### Lisääntymistoksisuus

Alkio/sikiö toksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emoille. Urospuolisilla rotilla havaittiin sperman toimintahäiriöitä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Valkovaseeliini  
Nestemäinen parafiini  
Propyleenikarbonaatti  
Valkovaha  
Kiinteä parafiini

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton putki: 3 vuotta  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 90 päivää

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Alumiinilaminaattiputki, jossa pienitiheyspolyetyleeninen sisäkerros ja valkea polypropyleeninen kierrekorkki.  
Pakkaus koot: 10 g, 30 g ja 60 g.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32746

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.01.2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

04.01.2022