

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DERMITOPIC 0,1 % mast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 g masti sadrži takrolimus hidrat koji odgovara 1,0 mg takrolimusa.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Mast.

Bijela do blago žućkasta mast.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DERMITOPIC 0,1 % mast je indicirana u odraslih i adolescenata (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje rasplamsane bolesti

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih koji ne podnose ili nemaju prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su topikalni kortikosteroidi.

Terapija održavanja

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa zbog sprječavanja rasplamsavanja i produljenja razdoblja bez rasplamsavanja u bolesnika s visokom učestalošću egzacerbacije bolesti (tj. pojavljivanje 4 ili više puta godišnje) koji su imali početni odgovor na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana (lezije potpuno nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu).

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Takrolimus je dostupan u dvije jačine, takrolimus mast 0,03 % i takrolimus mast 0,1 %.

Doziranje

Liječenje rasplamsane bolesti

DERMITOPIC 0,1 % mast može se upotrebljavati za kratkotrajno i za povremeno dugotrajno liječenje. Liječenje se ne smije dugotrajno provoditi bez prekida.

Liječenje lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast treba započeti kod prve pojave znakova i simptoma. Sva zahvaćena područja kože treba liječiti mašću DERMITOPIC 0,1 % mast dok lezije potpuno ne nestanu, gotovo ne nestanu ili blago zahvaćaju kožu. Nakon toga, bolesnici se smatraju pogodnima za terapiju održavanja (vidjeti u nastavku). Kod prvih znakova vraćanja (rasplamsavanja) simptoma bolesti treba ponovo započeti liječenje.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Treba započeti liječenje lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast dvaput dnevno i nastaviti do nestanka lezija. Ako se simptomi vrate, potrebno je ponovno započeti liječenje lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast dvaput na dan. Potrebno je pokušati smanjiti učestalost primjene ili upotrebljavati manju jačinu takrolimus 0,03 % masti ako to dopušta kliničko stanje.

Općenito se poboljšanje vidi u roku od jednog tjedna nakon početka liječenja. Ako se nakon dva tjedna liječenja ne vide znakovi poboljšanja, potrebno je razmotriti daljnje mogućnosti liječenja.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba. Međutim, prema dostupnom kliničkom iskustvu u ovoj populaciji bolesnika nije zabilježena potreba za podešavanjem doze.

Pedijatrijska populacija

U djece u dobi od 2 do 16 godina treba upotrebljavati samo 0,03 %-tnu takrolimus mast. DERMITOPIC se ne smije upotrebljavati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Terapija održavanja

Bolesnici koji reagiraju na liječenje takrolimus mašću dvaput na dan u trajanju do najviše 6 tjedana (lezije nestale, gotovo nestale ili blago zahvaćaju kožu) pogodni su za terapiju održavanja.

Odrasli i adolescenti (u dobi od 16 ili više godina)

Odrasli bolesnici (u dobi od 16 ili više godina) trebaju upotrebljavati DERMITOPIC 0,1 % mast. DERMITOPIC 0,1 % mast treba nanositi jedanput na dan dvaput tjedno (npr. ponedjeljkom i četvrtkom) na područja koja obično budu zahvaćena atopijskim dermatitisom kako bi se spriječilo napredovanje do rasplamsavanja bolesti. Između nanošenja trebaju proći 2 do 3 dana bez primjene DERMITOPIC 0,1 % mast.

Nakon 12 mjeseci liječenja liječnik treba provjeriti stanje bolesnika i donijeti odluku o tome hoće li se nastaviti terapija održavanja s obzirom na to da nema podataka o sigurnosti terapije održavanja u trajanju duljem od 12 mjeseci.

Ako se ponovo pojave znakovi rasplamsavanja bolesti, treba ponovo započeti liječenje dvaput na dan (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti iznad).

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih osoba (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti iznad).

Pedijatrijska populacija

U djece u dobi od 2 do 16 godina smije se upotrebljavati samo 0,03 %-tna takrolimus mast. DERMITOPIC se ne smije upotrebljavati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Način primjene

DERMITOPIC 0,1 % mast potrebno je nanijeti u tankom sloju na zahvaćena ili obično zahvaćena područja kože. DERMITOPIC 0,1 % mast može se primijeniti na bilo koji dio tijela, uključujući lice, vrat i područja pregiba, osim na sluznice. DERMITOPIC 0,1 % mast ne smije se nanijeti ispod okluzivnog povoja zato što takav način primjene nije ispitan u bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnike treba savjetovati da je zabranjeno kupanje, tuširanje i plivanje neposredno nakon primjene masti jer voda može isprati lijek.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, makrolide općenito ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom upotrebe lijeka DERMITOPIC 0,1 % mast (vidjeti dio 5.3) treba smanjiti izlaganje kože sunčevoj svjetlosti na najmanju moguću mjeru te treba izbjegavati ultraljubičasto (UV) svjetlo iz solarija i terapiju UVB ili UVA zrakama u kombinaciji s psoralenima (PUVA). Liječnici trebaju savjetovati bolesnike o odgovarajućim načinima zaštite od sunca kao što su smanjenje vremena izlaganja suncu, upotreba proizvoda za zaštitu od sunca i prekrivanje kože odgovarajućom odjećom. DERMITOPIC 0,1 % mast ne smije se nanositi na lezije koje se smatraju potencijalno malignima ili pre-malignima.

Liječnik treba pregledati razvoj svih novih promjena koje se razlikuju od prethodnih ekcema unutar liječenog područja.

Upotreba takrolimus masti ne preporučuje se bolesnicima s oštećenjima kožne barijere, kao što su Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza, generalizirana eritroderma, pyoderma gangrenosum ili kožni oblik bolesti presatka protiv primaoca (engl. Graft Versus Host Disease). Ova kožna stanja mogu povećati sistemsku apsorpciju takrolimusa. Nakon stavljanja lijeka u promet kod ovih su stanja zabilježeni slučajevi povišene razine takrolimusa u krvi. DERMITOPIC 0,1 % mast se ne smije primjenjivati u bolesnika s urođenom ili stečenom imunodeficijencom ili u bolesnika na terapiji koja uzrokuje imunosupresiju.

Potreban je oprez ako se DERMITOPIC 0,1 % mast primjenjuje tijekom duljeg razdoblja u bolesnika u kojih je zahvaćena velika površina kože, osobito u djece (vidjeti dio 4.2.).

Tijekom liječenja lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast potrebno je stalno pregledavati bolesnike, osobito pedijatrijske bolesnike, s obzirom na njihov odgovor na liječenje i potrebu za neprekidnim liječenjem. Nakon 12 mjeseci ti pregledi trebaju uključiti privremenu obustavu liječenja lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2.).

DERMITOPIC 0,1 % mast sadrži djelatnu tvar takrolimus, inhibitor kalcineurina. U bolesnika s presađenim organima, produljena sistemski izloženost jakoj imunosupresiji nakon sistemske primjene inhibitora kalcineurina povezana je s povećanim rizikom od razvoja limfoma i zloćudnih bolesti kože. U bolesnika s atopijskim dermatitisom koji se liječe DERMITOPIC 0,1 % mašću nisu opažene značajne sistemske razine takrolimusa, a uloga lokalne imunosupresije nije poznata.

Na temelju rezultata dugoročnih ispitivanja i iskustva nije potvrđena veza između liječenja DERMITOPIC 0,1 % mašću i razvoja zloćudnih bolesti, ali nije moguće izvesti definitivne zaključke.

Preporučuje se upotrebljavati takrolimus mast najmanje jačine i s najmanjom učestalosti primjene te tijekom najkraćeg potrebnog vremena ovisno o liječnikovoj procjeni kliničkog stanja (vidjeti dio 4.2).

Limfadenopatija nije bila često (0,8 %) zabilježena u kliničkim ispitivanjima. Većina tih slučajeva bila je povezana s infekcijama (kože, dišnog sustava, zuba) i riješila se odgovarajućom antibiotskom terapijom.

Limfadenopatiju prisutnu na početku terapije treba ispitati i držati pod nadzorom. U slučaju trajne limfadenopatije potrebno je ispitati njezinu etiologiju. U odsutnosti jasne etiologije limfadenopatije ili u prisutnosti akutne infektivne mononukleoze potrebno je razmotriti prekid liječenja lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast. Bolesnike koji tijekom liječenja razviju limfadenopatiju potrebno je pratiti kako bi se osiguralo da se limfadenopatija povukla.

Bolesnici s atopijskim dermatitisom skloni su površinskim infekcijama kože.

Djelotvornost i sigurnost

DERMITOPIC 0,1 % masti u liječenju klinički inficiranog atopijskog dermatitisa nije procijenjena.

Prije početka liječenja DERMITOPIC 0,1 % mašću, potrebno je izliječiti kliničke infekcije na

liječenim područjima. Liječenje lijekom DERMITOPIC 0,1 % mast može biti povezano s povećanim rizikom od folikulitisa i infekcija herpes virusom (herpes simpleks dermatitis [herpetički ekcem], herpes simpleks [groznica], Kaposijeva varičeliformna erupcija) (vidjeti dio 4.8.). U prisutnosti ovih infekcija potrebno je procijeniti ravnotežu rizika i koristi povezanih s primjenom lijeka DERMITOPIC 0,1 % mast.

Emolijensi se ne smiju nanositi na isto područje na koje je primijenjena DERMITOPIC 0,1 % mast 2 sata nakon nanošenja. Nije procijenjena istovremena primjena drugih topikalnih preparata. Ne postoji iskustvo s istovremenom primjenom sistemskih steroida ili imunosupresivnih lijekova.

Potrebno je izbjegavati kontakt s očima i sluznicama. Ako se mast slučajno nanese na ova područja, treba je temeljito obrisati i/ili isprati vodom.

U bolesnika nije ispitana primjena takrolimus masti ispod okluzivnih povoja. Ne preporučuju se okluzivni povoji.

Kao i nakon nanošenja bilo kojeg topikalnog lijeka, bolesnici trebaju oprati ruke nakon primjene, osim ako ruke nisu liječeno područje.

Takrolimus se opsežno metabolizira u jetri pa, iako su koncentracije u krvi nakon topikalne terapije niske, mast je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika sa zatajenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena ispitivanja interakcija topikalnih lijekova i takrolimus masti.

Takrolimus se ne metabolizira u ljudskoj koži, što pokazuje da ne postoji mogućnost nastanka perkutanih interakcija koje bi mogle utjecati na metabolizam takrolimusa.

Sistemska dostupnost takrolimus metabolizira se putem jetrenog citokroma P450 3A4 (CYP3A4). Sistemska izloženost nakon topikalne primjene takrolimus masti je niska (< 1,0 ng/ml) i na nju najvjerojatnije neće utjecati istovremena primjena tvari za koje se zna da inhibiraju CYP3A4. Međutim, mogućnost interakcija ne može se isključiti pa je potreban oprez kod istovremene sistemske primjene poznatih inhibitora CYP3A4 (npr. eritromicina, itrakonazola, ketokonazola i diltiazema) u bolesnika s proširenom i/ili eritrodermatoznom bolešću.

Pedijatrijska populacija

U djece od 2 do 11 godina starosti ispitana je interakcija s protein-konjugiranim cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis* serogrupine C. Nije zabilježen utjecaj na neposredni odgovor na cijepljenje, na stvaranje imunološkog pamćenja ili humoralne ili stanične imunosti (vidjeti dio 5.1.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni takrolimus masti u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon sistemske primjene (vidjeti dio 5.3.). Mogući rizik za ljude nije poznat.

DERMITOPIC 0,1 % mast ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće osim ako nije nužno.

Dojenje

Podaci u ljudi pokazuju da se takrolimus nakon sistemske primjene izlučuje u majčino mlijeko. Iako su klinički podaci pokazali da je sistemska izloženost nakon primjene takrolimus masti niska, ne preporučuje se dojenje tijekom liječenja takrolimus mašću.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DERMITOPIC 0,1 % mast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim je ispitivanjima približno 50 % bolesnika imalo neku vrstu nuspojave u obliku nadraženosti kože na mjestu primjene. Žarenje i svrbež bili su vrlo česti, obično blage do umjerene težine i uglavnom su se povlačili u roku od jednog tjedna od početka liječenja. Eritem je bila česta nuspojava nadraženosti kože. Osjećaj topline, boli, parestezije i osipa na mjestu primjene također su bili često zabilježeni. Nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola) bilo je česta.

Bolesnici mogu imati povećan rizik od folikulitisa, akni i infekcija herpes virusom.

Nuspojave za koje se čini da su povezane s liječenjem navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) i manje česte ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$). Nuspojave su navedene redom prema sve manjoj ozbiljnosti u svakoj skupini učestalosti.

Klasa organskog sustava	Vrlo često $\geq 1/10$	Često $\geq 1/100$, $< 1/10$	Manje često $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije		Lokalne infekcije kože bez obzira na konkretni uzrok uključujući, između ostaloga sljedeće: herpetični ekcem, folikulitis, herpes simpleks, infekcija herpes virusom, Kaposijeva varičeliformna erupcija*		oftalmološka herpes infekcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane		Nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkoholnog pića)		
Poremećaji živčanog sustava		parestezije i disestezije (hiperestezija, žarenje)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		svrbež, nadraženost kože ^s	akne*	rozacea* lentigo*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	žarenje na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene	toplina na mjestu primjene, eritem na mjestu primjene, bol na mjestu primjene, nadraženost na mjestu primjene, parestezija na mjestu primjene, osip na mjestu primjene, preosjetljivost na mjestu primjene [§]		edem na mjestu primjene*
Pretrage				povećana razina lijeka* (vidjeti dio 4.4.)

* Nuspojava je bila zabilježena nakon stavljanja lijeka u promet

[§] Nuspojava je bila zabilježena u III. fazi kliničkog ispitivanja DERMITOPIC 0,1 % masti

Terapija održavanja

U ispitivanju terapije održavanja (liječenje dvaput tjedno) u odraslih i djece s umjerenim i teškim atopijskim dermatitisom zabilježeno je da se sljedeće nuspojave pojavljuju češće nego u kontrolnoj skupini: impetigo na mjestu primjene (7,7 % u djece) i infekcije na mjestu primjene (6,4 % u djece i 6,3 % u odraslih).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Predoziiranje nakon topikalne primjene nije vjerojatno.

Ako se proguta, prikladno je uvesti opće potporne mjere. Te mjere mogu uključivati praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja. Zbog prirode masne podloge ne preporučuje se izazivanje povraćanja ili ispiranje želuca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Mehanizam djelovanja takrolimusa u atopijskom dermatitisu nije potpuno objašnjen. Iako je zabilježeno sljedeće, nije poznato koji je klinički značaj tih opažanja u atopijskom dermatitisu. Vežanjem za poseban citoplazmatski imunofilin (FKBP12) takrolimus inhibira puteve prijenosa signala u T-stanicama koji ovise o kalciju i tako sprječava transkripciju i sintezu IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i drugih citokina poput GM-CSF, TNF- α i IFN- γ .

In vitro, u Langerhansovim stanicama izoliranim iz normalne ljudske kože takrolimus je smanjio stimulacijsko djelovanje na T stanice. Također se pokazalo da takrolimus inhibira oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita, bazofila i eozinofila u koži.

U životinja je takrolimus mast potisnula upalne reakcije u modelima eksperimentalnog i spontanog dermatitisa koji nalikuju atopijskom dermatitisu u ljudi. Takrolimus mast nije smanjila debljinu kože niti uzrokovala atrofiju kože u životinja.

U bolesnika s atopijskim dermatitisom poboljšanje kožnih lezija tijekom liječenja mašću takrolimusa bilo je povezano sa smanjenim izražavanjem Fc receptora na Langerhansovim stanicama i smanjenjem njihovog hiperstimulacijskog djelovanja na T stanice. Mast takrolimusa ne utječe na sintezu kolagena u ljudi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost takrolimus masti bila je procijenjena u više od 18.500 bolesnika liječenih referentnim lijekom (takrolimus mast) u kliničkim ispitivanjima, u fazama I. do III. U nastavku su prikazani podaci iz šest velikih ispitivanja.

U šestomjesečnom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, takrolimus mast 0,1 % primjenjivana je dvaput na dan u odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom i uspoređena s režimom na temelju topikalnih kortikosteroida (0,1 %-tnim hidrokortizon butiratom za trup i ekstremitete, 1 %-tnim hidrokortizon acetatom za lice i vrat). Primarni ishod bila je stopa odgovora nakon 3. mjeseca definirana kao udio bolesnika s najmanje 60 %-tnim poboljšanjem na modificiranom indeksu površine i težine ekcema (mEASI; engl.modified Eczema Area and Severity Index) do 3. mjeseca u odnosu na početno stanje. Stopa odgovora u skupini koja je primala 0,1 % takrolimusa (71,6 %) bila je značajno viša od onog u skupini koja je primala liječenje na temelju topikalnih kortikosteroida (50,8 %; $p < 0,001$; tablica 1). Stope odgovora u 6. mjesecu bile su usporedive s rezultatima nakon 3 mjeseca.

Tablica 1 Djelotvornost referentnog lijeka (takrolimus mast 0,1 %) u usporedbi s topikalnim kortikosteroidima u 3. mjesecu

	Režim topikalnih kortikosteroida§ (N = 485)	Takrolimus 0,1 % (N = 487)
Stopa odgovora s ≥ 60 %-tnim poboljšanjem na mEASI (primarni ishod)§§	50,8 %	71,6 %
Poboljšanje ≥ 90 % prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	28,5 %	47,7 %

§ Režim topikalnim kortikosteroidima = 0,1 %-tni hidrokortizon butirat za trup i ekstremitete, 1 %-tni hidrokortizon acetat za lice i vrat

§§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija i priroda većine nuspojava bile su slične u objema terapijskim skupinama. Žarenje kože, herpes simpleks, nepodnošenje alkohola (crvenilo lica uz osjećaj vrućine i osjetljivost kože nakon uzimanja alkohola), trnci u koži, hiperestezija, akne i gljivični dermatitis javljali su se češće u skupini liječenoj takrolimusom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj skupini tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U drugom ispitivanju djeca od 2 do 15 godina starosti s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom liječena su dvaput na dan tijekom tri tjedna mašću s 0,03 % takrolimusa, mašću s 0,1 % takrolimusa ili mašću s 1 % hidrokortizon acetata. Primarni ishod bila je površina ispod krivulje (AUC) mEASI-a kao stopa početnih vrijednosti u prosjeku za razdoblje liječenja. Rezultati ovog multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja pokazali su da je takrolimus mast, kako od 0,03 % tako i od 0,1 %, značajno djelotvornija ($p < 0,001$ za obje jačine) nego mast s 1 % hidrokortizon acetata (tablica 2).

Tablica 2 Djelotvornost referentnih lijekova u usporedbi s masti s 1 % hidrokortizon acetata u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1 % (N = 185)	Takrolimus 0,03 % (N = 189)	Takrolimus 0,1 % (N = 186)
Medijan mEASI-ja kao stopa početnog prosječnog AUC-a (primarni ishod)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %

Poboljšanje ≥ 90 % prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	15,7 %	38,5 %	48,4 %
---	--------	--------	--------

§ niže vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija lokalnog žarenja na koži bila je veća u skupinama liječenima takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Svrbež se smanjio s vremenom u skupini liječenoj takrolimusom, ali ne i u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima niti u jednoj terapijskoj skupini tijekom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja.

Svrha trećeg multicentričnog, dvostruko slijepog, randomiziranog ispitivanja bila je procjena djelotvornosti i sigurnosti masti s 0,03 % takrolimusa koja se nanosila jedanput ili dvaput na dan u odnosu na primjenu masti s 1 % hidrokortizon acetata dvaput na dan u djece s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Liječenje je trajalo do tri tjedna.

Tablica 3 Djelotvornost referentnih lijekova u usporedbi s masti s 1 % hidrokortizon acetata u 3. tjednu

	Hidrokortizon acetat 1 % dvaput na dan	Takrolimus 0,03 % jedanput na dan (N = 207)	Takrolimus 0,03 % dvaput na dan (N = 210)
Medijan mEASI-ja kao stopa smanjenja (primarni ishod)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Poboljšanje za ≥ 90 % prema liječničkoj ocjeni općeg stanja	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Primarni ishod bio je definiran kao stopa smanjenja mEASI-ja od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja. Pokazalo se da je poboljšanje statistički značajno bolje uz primjenu masti s 0,03 % takrolimusa jedanput na dan i dvaput na dan u usporedbi s mašću s hidrokortizon acetatom dvaput na dan ($p < 0,001$ za obje primjene). Liječenje dvaput na dan mašću takrolimusa 0,03 % bilo je djelotvornije nego primjena jedanput na dan (Tablica 3). Incidencija lokalnog žarenja kože bila je veća u skupini liječenoj takrolimusom nego u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj skupini tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U četvrtom je ispitivanju približno 800 bolesnika (starosti ≥ 2 godine) intermitentno ili kontinuirano primalo mast s 0,1 % takrolimusa u otvorenom, dugotrajnom ispitivanju sigurnosti u trajanju do četiri godine, s time da je 300 bolesnika primalo liječenje najmanje tri godine, a 79 bolesnika najmanje 42 mjeseca. Na temelju promjene EASI rezultata u odnosu na početnu vrijednost i površinu tijela, bolesnici su bez obzira na dob imali poboljšanje atopijskog dermatitisa u svim daljnjim vremenskim točkama. Osim toga, nije bilo dokaza gubitka djelotvornosti tijekom trajanja kliničkog ispitivanja. Ukupna incidencija nuspojava postupno se smanjivala s trajanjem ispitivanja u svih bolesnika neovisno o njihovoj dobi. Tri najčešće zabilježene nuspojave bile su simptomi nalik gripi (prehlada, obična prehlada, influenza, infekcija gornjih dišnih puteva, itd.), svrbež i žarenje kože. U ovom dugotrajnom ispitivanju nisu bile opažene nuspojave koje prethodno nisu bile zabilježene kod kraće primjene i/ili u prethodnim ispitivanjima.

Djelotvornost i sigurnost takrolimus masti u terapiji održavanja kod blagog do teškog atopijskog dermatitisa bila je procijenjena u 524 bolesnika u III. fazi dva multicentrična, randomizirana klinička ispitivanja sličnog ustroja, jednog u odraslih bolesnika (≥ 16 godina) i jednog u pedijatrijskih bolesnika (2 – 15 godina). U oba su ispitivanja bolesnici s aktivnom bolešću ušli u razdoblje otvorenog ispitivanja tijekom kojeg su liječili kožu zahvaćenu lezijama takrolimus mašću dvaput na dan sve dok poboljšanje nije postiglo unaprijed definirani rezultat (Opća procjena ispitivača [engl. Investigator's Global Assessment – IGA] ≤ 2 , tj. bolest je potpuno nestala, gotovo potpuno nestala ili je blaga) tijekom najviše 6 tjedana. Nakon toga, bolesnici su ušli u dvostruko slijepo razdoblje kontrole bolesti (DCP – engl. Disease Control Period) u trajanju do 12 mjeseci. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala takrolimus mast (0,1 % u odraslih; 0,03 % u djece) ili podlogu, jedanput na dan dvaput tjedno, ponedjeljkom i četvrtkom. Ako je nastupila egzacerbacija bolesti, bolesnici su bili

liječeni u otvorenom ispitivanju takrolimus mašču dvaput na dan tijekom najviše 6 tjedana sve dok se rezultat na ljestvici opće procjene ispitivača nije vratio na ≤ 2 .

Primarni ishod u oba ispitivanja bio je broj egzacerbacija bolesti koje su zahtijevale „znatnu terapijsku intervenciju” tijekom DCP-a, a bile su definirane kao egzacerbacije s rezultatom na IGA ljestvici od 3 do 5 (tj. umjerena, teška ili jako teška bolest) prvog dana rasplamsavanja bolesti i koju je bilo potrebno liječiti dulje od 7 dana. Oba su ispitivanja pokazala značajnu korist kod liječenja takrolimus mašču dvaput tjedno s obzirom na primarne i ključne sekundarne ishode tijekom razdoblja od 12 mjeseci u objedinjenoj populaciji bolesnika s blagim do teškim atopijskim dermatitisom. Ove su razlike ostale statistički značajne i u podanalizi objedinjene populacije bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom (Tablica 4). U ovim ispitivanjima nisu zabilježene nuspojave koje nisu prethodno bile zabilježene.

Tablica 4 Djelotvornost (podpopulacija s umjerenom do teškom bolešću) referentnih lijekova u usporedbi s podlogom

	Odrasli, ≥ 16 godina		Djeca, 2 – 15 godina	
	Takrolimus 0,1 % Dvaput tjedno (N = 80)	Podloga Dvaput tjedno (N = 73)	Takrolimus 0,03 % Dvaput tjedno (N = 78)	Podloga Dvaput tjedno (N = 75)
Medijan broja EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju prilagođeno za rizično razdoblje (% bolesnika bez EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medijan vremena do prve EB koje je zahtijevala znatnu intervenciju	142 dana	15 dana	217 dana	36 dana
Medijan broja EB prilagođen za rizično razdoblje (% bolesnika bez ijednog razdoblja EB)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medijan vremena do prve EB	123 dana	14 dana	146 dana	17 dana
Prosječna (SD) stopa dana liječenja EB	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

EB: egzacerbacija bolesti

$P < 0,001$ u korist masti s 0,1 % takrolimusa (odrasli) i 0,03 % takrolimusa (djeca) za primarne i ključne sekundarne ishode

Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje na usporednim skupinama u trajanju od sedam mjeseci u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 do 11 godina) s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. U jednoj se skupini bolesnicima primjenjivali mast s 0,03 % takrolimusa (n = 121) dvaput na dan tijekom 3 tjedna, a nakon toga jedanput na dan do nestanka lezija. U usporednoj skupini bolesnicima se primjenjivala mast s 1 % hidrokortizon acetata (HA) za glavu i vrat i mast s 0,1 % hidrokortizon butirata za trup i udove (n = 111) dvaput na dan tijekom 2 tjedna te nakon toga HA dvaput na dan na sva zahvaćena područja. Tijekom ovog razdoblja, u svih je bolesnika i kontrolnih

ispitanika (n = 44) provedena primarna imunizacija i ponovna primjena protein-konjugiranog cjepiva protiv bakterije *Nisseria meningitidis* seroskupine C.

Primarni ishod u ovom ispitivanju bila je stopa odgovora na cijepljenje, definirana kao stopa bolesnika s titrom baktericidnih protutijela u serumu (SBA) ≥ 8 prilikom posjeta u 5. tjednu. Analiza stope odgovora u 5. tjednu pokazala je istovjetnost u obje terapijske skupine (hidrokortizon 98,3 %, takrolimus mast 95,4 %; 7 – 11 godina: 100 % u obje skupine). Rezultati u kontrolnoj skupini bili su slični.

Primarni odgovor na cijepljenje nije bio promijenjen.

Podaci o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti DERMITOPIC 0,1 % masti

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom paralelnom ispitivanju terapijske istovjetnosti u tri skupine sudjelovalo je 650 odraslih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Liječenje je trajalo do 6 tjedana. Ukupno je 650 bolesnika randomizirano i dozirano u omjeru 2:2:1 za DERMITOPIC 0,1 % mast, referentni lijek (mast s 0,1 % takrolimusa) ili placebo [podloga (baza masti)]. Bolesnici su primali jedan od ispitivanih proizvoda dvaput na dan na 6 tjedana u omjeru 2:2:1. Terapijska skupina određena je rasporedom randomizacije. Bolesnici su posjetili ispitivački centar u 9 različitih prilika radi usporedne procjene sigurnosti i djelotvornosti.

Bolesnici iz populacije po realiziranom protokolu (PP) i planiranom protokolu (ITT) korišteni su za procjenu svih primarnih i sekundarnih ishoda. Od 650 bolesnika 547 bolesnika kvalificirano je za postavljeni realizirani protokol, a 630 bolesnika kvalificirano je za planirani protokol. Primarni ishod definiran je kao prosjek postotka promjene od početnih vrijednosti (% CFB) u ukupnom rezultatu EASI-a za skupine PP i ITT.

Tablica 5 Prosječni EASI rezultati za skupinu PP:

Parametar	DERMITOPIC 0,1 % mast (N = 220)	Referentni lijek (0,1 % mast) (N = 224)	Placebo (N = 103)
Početna vrijednost prosjeka (SD) ukupnog EASI rezultata	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Prosjek (SD) ukupnog EASI rezultata na kraju liječenja (6. tjedan)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Apsolutna promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u ukupnom EASI rezultatu	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tablica 6 Prosječni EASI rezultat za skupinu ITT:

Parametar	DERMITOPIC 0,1 % mast (N = 253)	Referentni lijek (0,1 % mast) (N = 251)	Placebo (N = 126)
Početna vrijednost prosjeka (SD) ukupnog EASI rezultata	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Prosjek (SD) ukupnog EASI rezultata na kraju liječenja (6. tjedan)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Apsolutna promjena od početne vrijednosti do kraja liječenja u ukupnom EASI rezultatu	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tablica 7 Djelotvornost DERMITOPIC 0,1 % masti u usporedbi s referentnim lijekom (0,1 % mast) u 6. tjednu

Parametri	DERMITOPIC 0,1 % mast u usporedbi s referentnim lijekom (0,1 % mast) dvaput na dan
-----------	--

Prosjek % CFB-a u ukupnom EASI rezultatu u skupini PP	-2,23 % (95 %-tni CI: -8,60 % do 4,13 %) (N = 547)
Prosjek % CFB-a u ukupnom EASI rezultatu u skupini ITT	-3,52 % (95 %-tni CI: -11,01 % do 3,97 %) (N = 630)

95 %-tni CI za razliku u prosjeku % promjene ukupnog EASI rezultata u odnosu na početne vrijednosti za ispitivanja u odnosu na referentni lijek za skupinu PP nalazi se unutar prethodno određene granice (-15,00 %, 15,00 %) za terapijsku istovjetnost.

Tablica 8 Djelotvornost DERMITOPIC 0,1 % masti i referentnog lijeka (0,1 % mast) u usporedbi s placebom u 6. tjednu

Parametri	DERMITOPIC 0,1 % mast dvaput na dan	Referentni lijek (0,1 % mast) dvaput na dan
Prosjek % CFB-a u ukupnom EASI rezultatu za PP u usporedbi s placebom	28,46 % (97,5 %-tni CI: 19,62 % do 37,30 %) (N = 547)	30,70 % (97,5 %-tni CI: 21,88 % do 39,51 %) (N = 547)
Prosjek % CFB-a u ukupnom EASI rezultatu za ITT u usporedbi s placebom	35,26 % (97,5 %-tni CI: 25,12 % do 45,41 %) (N = 630)	38,78 % (97,5 %-tni CI: 28,62 % do 48,95 %) (N = 630)

Donja granica 97,5 %-tnog CI za razliku u promjeni prosjeka % ukupnog EASI rezultata za početne vrijednosti za DERMITOPIC 0,1 % mast u odnosu na placebo i referentni lijek (0,1 % mast) u odnosu na placebo veća je od 0 za skupinu PP, što dokazuje superiornost DERMITOPIC 0,1 % masti i referentnog lijeka (0,1 % mast) nad placebom.

Incidencija i priroda većine nuspojava bile su slične u obje terapijske skupine koje su dobivale takrolimus mast. Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, svrbež, žarenje na koži, preosjetljivost na mjestu primjene, nadraženost kože, papule na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene i atopijski dermatitis. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj od skupina tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Klinički su podaci pokazali da su koncentracije takrolimusa u sistemske cirkulaciji nakon topikalne primjene niske i prolazne, kad su mjerljive.

Apsorpcija

Podaci prikupljeni u zdravih ispitanika pokazuju da nema ili gotovo nema sistemske izloženosti takrolimusu nakon jednokratne ili ponovljene topikalne primjene takrolimus masti.

Najniže koncentracije za sistemske imunosupresiju za takrolimus primijenjen oralno iznose 5 do 20 ng/mL u bolesnika s presađenim organom. Većina bolesnika s atopijskim dermatitisom (odrasli i djeca) liječenih jednokratnom ili ponovljenom primjenom takrolimus masti (0,03 – 0,1 %) i dojenčad u dobi od 5 mjeseci liječena takrolimus mašću (0,03 %), imali su koncentracije u krvi < 1,0 ng/ml. Kad su opažene koncentracije u krvi iznad 1,0 ng/ml, pokazalo se da su prolazne. Sistemska izloženost povećava se s povećanjem područja liječenja. Međutim, količina i brzina apsorpcije topikalnog takrolimusa smanjuju se kako koža cijeli. I u odraslih i u djece u kojih je liječeno u prosjeku 50 % površine tijela sistemska izloženost (tj. AUC) takrolimusu iz takrolimus masti približno je 30 puta manja od one opažene kod peroralnih imunosupresivnih doza u bolesnika s presađenim bubregom ili jetrom. Najniža koncentracija takrolimusa u krvi pri kojoj se mogu opaziti sistemski učinci nije poznata.

Nema dokaza sistemskog nakupljanja takrolimusa u bolesnika (odraslih i djece) liječenih tijekom duljeg razdoblja (do jedne godine) takrolimus mašću.

Distribucija

Budući da je sistemska izloženost takrolimusu iz masti niska, smatra se da visoka stopa vezanja takrolimusa za proteine plazme (> 98,8 %) nije klinički značajna.

Nakon topikalne primjene takrolimus masti, takrolimus selektivno prodire u kožu i minimalno ulazi u sistemska cirkulaciju.

Biotransformacija

Metabolizam takrolimusa u ljudskoj koži nije bio mjerljiv. Sistemski dostupan takrolimus opsežno se metabolizira u jetri putem CYP3A4.

Eliminacija

Pokazalo se da takrolimus ima malu brzinu klirensa kad se primjenjuje intravenski. Prosječni ukupni tjelesni klirens iznosi približno 2,25 l/h. Jetreni klirens sistemski dostupnog takrolimusa može biti smanjen u ispitanika s teškim oštećenjem jetre ili u ispitanika koji se istovremeno liječe lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4.

Nakon ponovne topikalne primjene masti, procijenjeno je da prosječan poluvijek takrolimusa iznosi 75 sati u odraslih i 65 sati u djece.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika takrolimusa nakon topikalne primjene slična je onoj zabilježenoj u odraslih, uz minimalnu sistemska izloženost i bez dokazanog nakupljanja (vidjeti gore).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza i lokalna podnošljivost

Ponavljana topikalna primjena takrolimus masti ili podloge masti u štakora, kunića i patuljastih svinja bila je povezana s blagim kožnim promjenama kao što su eritem, edem i papule.

Dugotrajno topikalno liječenje štakora takrolimusom dovelo je do sistemske toksičnosti uključujući promjene na bubrezima, gušterači, očima i živčanom sustavu. Te su promjene bile uzrokovane visokom sistemskom izloženošću glodavaca koja je bila posljedica visoke transdermalne apsorpcije takrolimusa. Nešto manji dobitak na tjelesnoj težini u ženki bila je jedina sistemska promjena opažena u patuljastih svinja pri visokim koncentracijama takrolimusa u masti (3 %).

Pokazalo se da su kunići osobito osjetljivi na intravensku primjenu takrolimusa, s obzirom na to da su opaženi reverzibilni kardiotoksični učinci.

Mutagenost

In vitro i *in vivo* testovi nisu pokazali da je takrolimus genotoksičan.

Kancerogenost

Ispitivanja sustavne kancerogenosti u miševa (18 mjeseci) i štakora (24 mjeseca) nisu otkrila kancerogeni potencijal takrolimusa.

U ispitivanju kožne kancerogenosti u trajanju od 24 mjeseca provedenom u miševa pomoću 0,1 %-tne masti nisu opaženi kožni tumori. U istom ispitivanju otkrivena je povećana incidencija limfoma povezana s visokom sistemskom izloženošću.

U ispitivanju fotokancerogenosti albino miševi bez dlake bili su kronično izloženi masti takrolimusa i UV zračenju. U životinja liječenih takrolimus mašću pokazalo se da je vrijeme do pojave kožnih tumora (karcinom skvamoznih stanica) statistički značajno kraće i da je povećan broj tumora. Taj učinak pojavljuje se pri većim koncentracijama, 0,3% i 1%. Relevantnost za ljude trenutno nije poznata. Nije jasno je li učinak takrolimusa posljedica sistemske imunosupresije ili lokalnog učinka. Rizik za ljude ne može se potpuno isključiti jer nije poznato postoji li mogućnost lokalne imunosupresije kod dugotrajne primjene takrolimus masti.

Reproduktivna toksičnost

Embrio-fetalna toksičnost opažena je u štakora i kunića, ali samo pri dozama koje su uzrokovale značajnu toksičnost u ženki. Kod visokih supkutanih doza takrolimusa u mužjaka štakora bila je zabilježena smanjena funkcija spermija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Parafin, bijeli meki
Parafin, tekući
Propilenkarbonat
Pčelinji vosak, bijeli
Parafin, tvrdi

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Neotvorena tuba: 2 godine
Nakon prvog otvaranja: 90 dana

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Laminirana aluminijska tuba iznutra obložena polietilenom niske gustoće i opremljena bijelim polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Veličine pakiranja: 10 g, 30 g i 60 g.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-789897918

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. prosinca 2017./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2024.