

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Dermitopic 0,03% mast

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki gram masti sadrži 0,3 mg takrolimusa u obliku hidrata.

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 0,03% mast indicirana je u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 2 godine.

#### Liječenje rasplamsane bolesti

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

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

*Djeca (u dobi od 2 ili više godina)*

Liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u djece koja nisu imala prikladan odgovor na konvencionalne terapije, kao što su topikalni kortikosteroidi.

#### Terapija održavanja

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

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Dermitopic mašću treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

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

#### Doziranje

#### Liječenje rasplamsane bolesti

Dermitopic se može uporabiti za kratkotrajno i za intermitentno dugotrajno liječenje. Liječenje se ne smije kontinuirano provoditi bez prekida.

Liječenje Dermitopic mašću treba započeti kod pojave prvih znakova i simptoma. Svako zahvaćeno područje kože treba liječiti Dermitopic mašću sve dok lezije potpuno ili gotovo ne nestanu ili blago ne zahvaćaju kožu. Nakon toga se bolesnici smatraju pogodnima za terapiju održavanja (vidjeti niže). Kod prvih znakova povratka (rasplamsavanja) simptoma bolesti potrebno je ponovno uvesti liječenje.

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

Liječenje je potrebno započeti Dermotopic 0,1% mašću dvaput na dan i nastaviti sve do nestanka lezija. Ako se simptomi vrate, potrebno je ponovno započeti liječenje Dermotopic 0,1% mašću dvaput na dan. Potrebno je pokušati smanjiti učestalost primjene ili primjenjivati manju jačinu Dermotopic 0,03% masti, ako kliničko stanje to dopusti.

Općenito se poboljšanje vidi u roku od tjedan dana od 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, dostupno kliničko iskustvo u ove populacije bolesnika nije pokazalo da je potrebna prilagodba doziranja.

*Pedijatrijska populacija*

U djece (u dobi od 2 ili više godina) potrebno je primjenjivati manju jačinu Dermotopic 0,03% masti. Potrebno je započeti liječenje dvaput na dan do najviše tri tjedna. Nakon toga, potrebno je smanjiti učestalost primjene na samo jedanput na dan do nestanka lezija (vidjeti dio 4.4).

Dermotopic mast ne smije se primjenjivati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

Terapija održavanja

Bolesnici koji odgovore 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 i **adolescenti** i trebaju primjenjivati Dermotopic 0,1% mast.

Dermotopic 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 potrebna je stanka od 2 do 3 dana bez liječenja Dermotopic mašću.

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 liječenja u trajanju duljem od 12 mjeseci.

Ako se ponovno pojave znakovi rasplamsavanja bolesti, potrebno je ponovno uvesti liječenje dvaput na dan (vidjeti dio o liječenju rasplamsane bolesti, gore).

*Starije osobe*

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

*Pedijatrijska populacija*

U djece (u dobi od 2 ili više godina) treba primjenjivati manju jačinu Dermotopic 0,03% masti. Dermotopic 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 potrebna je stanka od 2 do 3 dana bez liječenja takrolimus mašću.

Pregled stanja bolesnika nakon 12 mjeseci liječenja treba uključivati privremenu obustavu liječenja kako bi se procijenila potreba nastavka takve primjene i da se procijeni tijek bolesti.

Dermotopic mast ne smije se primjenjivati u djece u dobi ispod 2 godine prije nego što dodatni podaci ne postanu dostupni.

#### Način primjene

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

Bolesnike treba savjetovati da se ne kupaju, tuširaju ili plivaju neposredno nakon primjene masti; 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 primjene Dermitopic masti potrebno je smanjiti izlaganje kože suncu, a uporaba ultraljubičastog (UV) svjetla u solarijima i terapija UVB ili UVA zrakama u kombinaciji s psoralenima (PUVA) mora se izbjegavati (vidjeti dio 5.3). Liječnici trebaju savjetovati bolesnicima odgovarajuće metode za zaštitu od sunca, na primjer, da minimaliziraju vrijeme koje provode na suncu, koriste pripravke za zaštitu od sunca i pokrivaju kožu odgovarajućom odjećom. Dermitopic mast ne smije se nanositi na lezije koje se smatraju potencijalno zloćudnima ili prekancerozama.

Liječnik treba pregledati razvoj bilo koje nove promjene koja nastane u liječenom području, a razlikuje se od prethodnog ekcema.

Primjena takrolimus masti ne preporučuje se u bolesnika s oštećenom kožnom barijerom, kao što je Nethertonov sindrom, lamelarna ihtioza, generalizirana eritoderma i kožni oblik bolesti presatka protiv primatelja (engl. *Graft Versus Host Disease*). Ta kožna stanja mogu povećati sistemsku apsorpciju takrolimusa. Nakon stavljanja lijeka u promet kod tih su stanja zabilježeni slučajevi povišene razine takrolimusa u krvi. Dermitopic se ne smije primjenjivati u bolesnika s urođenom ili stečenom imunodeficijencijom ili u bolesnika na terapiji koja uzrokuje imunosupresiju.

Potreban je oprez ako se Dermitopic primjenjuje tijekom duljeg razdoblja u bolesnika u kojih je zahvaćena velika površina kože, osobito u djece (vidjeti dio 4.2). Tijekom liječenja Dermitopic mašću potrebno je stalno pregledavati bolesnike, osobito pedijatrijske bolesnike, s obzirom na njihov odgovor na liječenje i potrebu kontinuiranog liječenja. Nakon 12 mjeseci, ti pregledi trebaju uključiti obustavu liječenja Dermitopic mašću u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Učinak liječenja Dermitopic mašću na razvoj imunološkog sustava u djece ispod 2 godine starosti nije ustanovljen (vidjeti dio 4.1).

Dermitopic sadrži djelatnu tvar takrolimus, inhibitor kalcineurina. U bolesnika s presađenim organom, 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 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 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 njezin uzrok. U odsutnosti jasnog uzroka limfadenopatije ili u prisutnosti akutne infektivne mononukleoze, potrebno je razmotriti prekid liječenja Dermitopic mašću. 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 masti u liječenju klinički inficiranog atopijskog dermatitisa nije procijenjena. Prije početka liječenja Dermitopic mašću, potrebno je izliječiti kliničke infekcije na liječenim područjima. Liječenje Dermitopic mašću povezano je s povećanim rizikom od folikulitisa i infekcija herpes virusom (herpes simpleks dermatitis [herpetički ekcem], herpes simpleks [groznica], Kaposijeva variceliformna erupcija) (vidjeti dio 4.8). U prisutnosti tih infekcija, potrebno je procijeniti ravnotežu rizika i koristi povezanih s primjenom Dermitopic masti.

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

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

U bolesnika nije ispitana primjena Dermitopic masti ispod okluzivnih povoja. Okluzivni povići se ne preporučuju.

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 dostupna 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, itraconazola, 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* seroskupine C. Nije opažen 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**

##### *Plodnost*

Nema dostupnih podataka o učincima na plodnost.

##### *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 mast se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako za time postoji jasna potreba.

##### *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 dobiti tijekom liječenja Dermipic mašću.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dermipic 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, bola, parestezije i osipa na mjestu primjene također su bili često zabilježeni. Nepodnošenje alkohola (naleti crvenila u licu ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkohola) bilo je često.

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

Nuspojave za koje se čini da su povezane s liječenjem navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava. Učestalosti su definirane kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) i manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ). U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

| Klasa organskog sustava           | Vrlo često<br>$\geq 1/10$ | Često<br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$  | Manje često<br>$\geq 1/1000$ ,<br>$< 1/100$ | Nepoznato<br>(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) |
|-----------------------------------|---------------------------|--|---|---|
| Infekcije i infestacije           |                           | lokalne infekcije kože bez obzira na konkretan uzrok uključujući, između ostaloga:<br>herpetični ekcem,<br>folikulitis,<br>herpes simpleks, infekcija herpes virusom,<br>Kaposijeva varičeliformna erupcija* |   | oftalmološke herpes infekcije*                              |
| Poremećaji metabolizma i prehrane |                           | nepodnošenje alkohola (naleti crvenila u licu ili nadraženost kože nakon konzumiranja alkoholnog pića)   |   |   |
| Poremećaji živčanog sustava       |                           | parestezije i disestezije (hiperestezija, žarenje)   |   |   |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva |                           | Svrbež, iritacija kože <sup>5</sup>  | akne*                                       | rozacea*<br>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 <sup>§</sup> |  | 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 tijekom faze III kliničkog ispitivanja takrolimus 0,1% masti

#### Nakon stavljanja lijeka u promet

U bolesnika koji su primjenjivali takrolimus mast prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući kožne (tj. kožne T-stanične limfome) i druge vrste limfoma te karcinome kože (vidjeti dio 4.4).

#### 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).

#### *Pedijatrijska populacija*

Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece slične su onima zabilježenima 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Predoziranje 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. Primijećeno je

sljedeće, ali 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- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ .

*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 smanjio debljinu kože niti prouzročio atrofiju kože u životinja.

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

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost takrolimusa bila je procijenjena u više od 18 500 bolesnika liječenih takrolimus mašću u kliničkim ispitivanjima, u fazama I do III. Tu su prikazani podaci iz šest velikih ispitivanja.

U šestomjesečnom, multicentričnom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju, mast sa 0,1% takrolimusa primjenjivana je dvaput na dan odraslima s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom i uspoređena s režimom na temelju topikalnih kortikosteroida (0,1% hidrokortizon butiratom za trup i ekstremitete, 1% hidrokortizonacetatom za lice i vrat). Primarni ishod bila je stopa odgovora nakon 3 mjeseca, definirana kao udio bolesnika s najmanje 60% poboljšanja 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 u 3. mjesecu.

Tablica 1: Djelotvornost referentnog lijeka (takrolimus mast 0,1%) u usporedbi s lokalnim kortikosteroidom u 3. mjesecu

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

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

§§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Incidencija i priroda većine nuspojava bile su slične u obje terapijske skupine. Žarenje kože, herpes simpleks, nepodnošenje alkohola (naleti crvenila u licu ili 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 jedne skupine 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 sa 0,03% takrolimusa, mašću sa 0,1% takrolimusa ili mašću sa 1% hidrokortizonacetata. Primarni ishod bila je površina ispod krivulje (AUC) mEASI-a kao stopa početnih vrijednosti uprosječen za razdoblje liječenja. Rezultati tog 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 sa 1% hidrokortizonacetata (Tablica 2).



Tablica 2: Djelotvornost referentnog lijeka (takrolimus mast 0,1%) u usporedbi s hidrokortizon acetatom 1% masti u 3. tjednu

|  | Hidrokortizonacetat 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 za $\geq 90\%$ 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 tijekom vremena u skupini liječenoj takrolimusom, ali ne i u skupini liječenoj hidrokortizonom. Nije bilo klinički važnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima ni u jednoj terapijskoj skupini tijekom cijelog trajanja kliničkog ispitivanja.

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

Tablica 3: Djelotvornost referentnog lijeka (takrolimus mast 0,1%) u usporedbi s hidrokortizon acetatom 1% masti u 3. tjednu

|  | Hidrokortizonacetat 1% Dvaput na dan (N = 207) | Takrolimus 0,03% jedanput na dan (N = 207) | Takrolimus 0,03% dvaput na dan (N = 210) |
|--|--|--|--|
| Medijan mEASI stopa smanjenja (primarni ishod)§                  | 47,2%  | 70,0%                                      | 78,7%                                    |
| Poboljšanje za $\geq 90\%$ prema liječničkoj ocjeni općeg stanja | 13,6%  | 27,8%                                      | 36,7%                                    |

§ više vrijednosti = veće poboljšanje

Primarni ishod bio je definiran kao stopa smanjenja mEASI od početne vrijednosti do vrijednosti na kraju liječenja. Pokazalo se da je poboljšanje statistički značajno bolje uz primjenu masti sa 0,03% takrolimusa jedanput na dan i dvaput na dan u usporedbi s mašču s hidrokortizonacetatom dvaput na dan ( $p < 0,001$  za obje primjene). Liječenje dvaput na dan mašču sa 0,03% takrolimusa 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 niti u jednoj skupini tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

U četvrtom je ispitivanju približno 800 bolesnika (starosti  $\geq 2$  godine) intermitentno ili kontinuirano primalo mast sa 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 prethodno nezabilježene nuspojave 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 fazi III dva multicentrična, klinička ispitivanja sličnog ustroja, jednog u odraslih bolesnika ( $\geq 16$  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 mašču dvaput na dan sve dok poboljšanje nije postiglo unaprijed definirani rezultat (Opća procjena ispitivača [engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA]  $\leq 2$ , 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  $\leq 2$ .

Primarni ishod u oba ispitivanja bio je broj egzacerbacija bolesti koje su zahtijevale „znatnu terapijsku intervenciju“ tijekom DCP, a bile su definirane kao egzacerbacije s rezultatom na IGA ljestvici od 3-5 (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 (umjerena do teška subpopulacija) referentnih lijekova u usporedbi s podlogom

|  | Odrasli, $\geq 16$ godina                       |                                      | Djeca, 2-15 godina                               |                                      |
|--|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
|  | Takrolimus<br>0,1%<br>Dvaput tjedno<br>(N = 80) | Podloga<br>Dvaput tjedno<br>(N = 73) | Takrolimus<br>0,03%<br>Dvaput tjedno<br>(N = 78) | Podloga<br>Dvaput tjedno<br>(N = 75) |
| Medijan broja EB koje su zahtijevale znatnu intervenciju prilagođeno na 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 koja 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 sa 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 primjenjivao takrolimus 0,03% mast (n = 121) dvaput na dan tijekom 3 tjedna, a nakon toga jedanput na dan do nestanka lezija. U usporednoj skupini

bolesnicima se primjenjivala mast sa 1% hidrokortizonacetata (HA) za glavu i vrat i mast sa 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 *Neisseria 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)  $\geq 8$  prilikom posjeta u 5. tjednu. Analiza stope odgovora u 5. tjednu pokazala je sličnost 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 učinkovitosti i sigurnosti Dermitopic 0,1% masti*

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju terapijske ekvivalencije s tri kraka, paralelno raspoređenim, bilo je uključeno 650 odraslih pacijenata s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Liječenje je trajalo do 6 tjedana. Ukupno 650 pacijenata trebalo je randomizirati i dozirati u omjeru 2:2:1 za Dermitopic 0,1% mast, referentni lijek (takrolimus 0,1% mast) ili placebo [podloga (baza masti)]. Pacijentima je davan bilo koji od ispitivanih proizvoda dva puta dnevno tijekom 6 tjedana u omjeru 2:2:1. Grupa za liječenje određena je rasporedom randomizacije. Pacijenti su posjetili kliniku u 9 različitih prilika radi komparativne procjene sigurnosti i učinkovitosti.

Pacijenti uključeni u populaciju po protokolu (PP) i populaciju s namjerom liječenja (ITT) korišteni su za procjenu svih primarnih i sekundarnih krajnjih točaka. Od 650 pacijenata, 547 pacijenata bilo je kvalificirano za PP set, a 630 pacijenata bilo je kvalificirano za ITT set. Primarna završna točka definirana je kao srednji % promjene u odnosu na početnu vrijednost (% CFB) u EASI ukupnom rezultatu za PP i ITT skupove.

Tablica 5 Prosječni EASI rezultati za skupinu PP:

| Parametar   | Dermitopic 0,1% mast<br>(N=220) | Referentni lijek<br>(0,1% mast)<br>(N=224) | Placebo<br>(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 rezultata za skupinu ITT:

| Parametar   | Demitopic 0,1% mast<br>(N=253) | Referentni lijek<br>(0,1% mast)<br>(N=251) | Placebo<br>(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                     | 3,68 (5,968)                   | 3,20 (5,461)                               | 9,84 (11,863)      |

|   |                 |                 |                |
|---|-----------------|-----------------|----------------|
| na kraju liječenja (6. tjedan)  |                 |                 |                |
| 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 u skupini PP           | -2,23% (95% CI: -8,60% do 4,13%)<br>(N=547)                                      |
| Prosjek% CFB-a u ukupnom EASI rezultatu u skupini ITT | -3,52% (95% CI: -11,01% do 3,97%)<br>(N=630)                                     |

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

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

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

Donja granica od 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) nadplacebom.

Učestalost i priroda većine nuspojave bile su slične u obje skupine koje su primale takrolimus mast. Najčešće prijavljene nuspojave bile su bol na mjestu primjene, svrbež na mjestu primjene, svrbež, osjećaj peckanja kože, preosjetljivost na mjestu primjene, iritacija kože, papule na mjestu primjene, toplina na mjestu primjene i atopijski dermatitis. Nije bilo klinički značajnih promjena u laboratorijskim vrijednostima ili vitalnim znakovima u svim terapijskim skupinama tijekom ispitivanja.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Klinički su podaci pokazali da su koncentracije takrolimusa u sistemskej 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 sistemska imunosupresiju za tacrolimus primijenjen oralno iznose 5-20 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 Dermipic 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. Sistemska dostupnost takrolimusa 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 ponavljanih 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 izloženosti 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 takrolimus masti 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: 3 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.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **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**

Broj odobrenja: HR-H-274457536

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. rujna 2022.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-

