

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atezyrix 1 mg/g masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden gram Atezyrix 1 mg/g masti obsahuje monohydrát takrolimu v množstve zodpovedajúcom 1 mg takrolimu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Masť

Biela až slabo žltkastá masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Atezyrix 1 mg/g masť je indikovaná dospelým a dospievajúcim (16 rokov a starší).

Liečba vzplanutia

Dospelí a dospievajúci (16 rokov a starší)

Liečba stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy u dospelých, ktorí dostatočne nereagujú alebo netolerujú konvenčnú liečbu, napríklad lokálnymi kortikosteroidmi.

Udržiavacia liečba

Liečba stredne závažnej až závažnej atopickej dermatitídy ako prevencia vzplanutí a predĺženie fázy remisie ochorenia u pacientov s vysokou frekvenciou exacerbácií ochorenia (t. j. výskyt 4-krát alebo viackrát do roka), ktorí reagovali najneskôr do 6 týždňov na liečbu masťou s obsahom takrolimu aplikovanou 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo sú mierne ovplyvnené).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Atezyrixom má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy.

Dávkovanie

Liečba vzplanutia

Tento liek sa môže použiť na krátkodobú a prerušovanú dlhodobú liečbu. Liečba nemá byť pri dlhodobom používaní kontinuálna.

Liečba Atezyrixom sa má začať pri prvých prejavoch a symptómoch ochorenia. Každá postihnutá oblasť kože sa má liečiť Atezyrixom, kým lézie nevymiznú, takmer nevymiznú alebo sa postihnutie léziami aspoň zmierni. Potom sú pacienti považovaní za vhodných pre udržiavaciu liečbu (pozri nižšie). Pri prvých prejavoch rekurencie (vzplanutia) symptómov ochorenia sa má liečba znovu začať v pôvodnom rozsahu.

Dospelí a dospievajúci (vo veku 16 rokov a starší)

Liečba sa má začať aplikáciou Atezyrixu 1 mg/g dvakrát denne a má sa v nej pokračovať až do vymiznutia lézie. Ak sa symptómy znovu objavia, má sa opäť začať s liečbou Atezyrixom 1 mg/g dvakrát denne. Ak to dovoľí klinický stav, je vhodné skúsiť znížiť frekvenciu aplikácií alebo použiť masť obsahujúcu takrolimus 0,3 mg/g, ktorá môže byť dostupná na trhu.

Viditeľné zlepšenie sa zvyčajne dostaví v priebehu jedného týždňa od začiatku liečby. Ak sa ani po dvojtýždňovej liečbe neobjavia známky zlepšenia, majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie. Dostupné klinické skúsenosti u tejto skupiny pacientov však nepreukázali žiadnu potrebu úpravy dávkovania.

Pediatrická populácia

Atezyrix 1 mg/g masť nie je určená na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov. U detí vo veku od 2 do 16 rokov sa má používať len masť s obsahom takrolimu 0,3 mg/g. Masť s obsahom takrolimu sa nesmie používať u detí mladších ako 2 roky, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Udržiavacia liečba

Pacienti reagujúci na 6-týždňovú liečbu, pri ktorej sa masť obsahujúca takrolimus aplikuje 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo sú mierne ovplyvnené), sú vhodní pre udržiavaciu liečbu.

Dospelí a dospievajúci (vo veku 16 rokov a starší)

Dospelí pacienti (vo veku 16 rokov a starší) majú používať Atezyrix 1 mg/g masť. Masť Atezyrix sa má aplikovať raz denne, dvakrát do týždňa (napr. v pondelok a vo štvrtok) na oblasti, ktoré sú zvyčajne zasiahnuté atopickou dermatitídou, aby sa predišlo progresii vzplanutí. Medzi jednotlivými aplikáciami má byť 2- až 3-dňové obdobie bez liečby liekom Atezyrix.

Po 12 mesiacoch liečby má lekár posúdiť stav pacienta a rozhodnúť, či sa bude pokračovať v udržiavacej liečbe, aj keď nie sú k dispozícii údaje o bezpečnosti pre udržiavaciu liečbu dlhšiu ako 12 mesiacov.

Ak sa znovu objavia prejavy vzplanutia, má sa opäť začať s každodennou liečbou aplikovanou dvakrát denne (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Starší pacienti

U starších pacientov sa neuskutočnili žiadne osobitné štúdie (pozri vyššie časť Liečba vzplanutia).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť takrolimu 1 mg/g u detí mladších ako 16 rokov nebola stanovená.

Spôsob podávania

Atezyrix masť sa má nanášať v tenkej vrstve na postihnuté alebo zvyčajne postihnuté oblasti kože. Atezyrix masť sa môže používať na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku a oblasti flexúr s výnimkou slizníc. Atezyrix masť sa nemá aplikovať pod oklúziu, pretože tento spôsob podávania zatiaľ nebol skúšaný na pacientoch (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, makrolidy všeobecne alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas aplikácie masti Atezyrix sa má minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, rovnako ultrafialovému (*ultraviolet*, UV) svetlu v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so

psoralénmi (PUVA) (pozri časť 5.3). Lekári majú odporučiť pacientom vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prípravkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Atezyrix masť sa nemá aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potencionálne malígne alebo premalígne. Lekár má posúdiť akúkoľvek novú zmenu, ktorá vznikne v rámci liečenej oblasti, a je iná ako predchádzajúci ekzém.

Používanie takrolimovej masti sa neodporúča u pacientov s kožným bariérovým defektom, ako je napríklad Nethertonov syndróm, lamelárna ichthyóza, generalizovaná erythrodermia, gangrenózna pyodermia alebo kožné prejavy choroby štetu proti hostiteľovi (*graft versus host disease*). Tieto kožné stavy môžu zvýšiť systémovú absorpciu takrolimu. Po uvedení lieku na trh boli u týchto stavov zaznamenané prípady zvýšených hladín takrolimu v krvi. Atezyrix masť sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými imunodeficienciami alebo u pacientov podstupujúcich liečbu spôsobujúcu imunosupresiu.

Pediatrická populácia

Pri dlhodobej aplikácii Atezyrixu pacientom s rozsiahlym postihnutím kože je potrebná opatrnosť, najmä u detí (pozri časť 4.2) Pacienti, najmä detskí pacienti, majú byť počas liečby takrolimovou masťou priebežne hodnotení z hľadiska odpovede na liečbu a pokračujúcej potreby liečby. Po 12 mesiacoch má toto hodnotenie zahŕňať prerušenie liečby Atezyrixom u detských pacientov (pozri časť 4.2).

Atezyrix obsahuje liečivo takrolimus, inhibítor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov bola dlhotrvajúca systémová expozícia intenzívnej imunosupresii po systémovom podaní inhibítorov kalcineurínu spájaná so zvýšeným rizikom vzniku lymfómov a malígnych kožných nádorov. U pacientov s atopickou dermatitídou liečených takrolimovou masťou neboli zistené významné systémové hladiny takrolimu a úloha lokálnej imunosupresie nie je známa. Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností nebola potvrdená súvislosť medzi liečbou takrolimovou masťou a vznikom malígnych nádorov, nie je však možné vyvodiť definitívne závery. Odporúča sa používať takrolimovú masť v najnižšej koncentrácii s najnižšou frekvenciou počas najkratšej nevyhnutnej doby, na základe vyhodnotenia klinického stavu pacienta lekárom (pozri časť 4.2).

V klinických skúšaníach bola menej často hlásená lymfadenopatia (0,8 %). Väčšina týchto prípadov mala vzťah k infekciám (kože, respiračného traktu, zubov) a zvládla sa vhodnou antibiotickou liečbou. Prítomnosť lymfadenopatie na začiatku liečby sa má vyšetriť a udržiavať pod kontrolou. V prípade perzistentnej lymfadenopatie sa má zistiť jej príčina. Pokiaľ by sa príčina lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, má sa uvažovať o prerušení terapie takrolimovou masťou. Pacienti, u ktorých sa vyvinie lymfadenopatia počas liečby, sa majú monitorovať, aby sa zabezpečilo, že lymfadenopatia ustúpi.

Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu na povrchové kožné infekcie. Účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom takrolimu sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovanej atopickej dermatitídy. Pred začatím liečby masťou Atezyrix je potrebné vyliečiť klinické infekcie v miestach aplikácie. Liečba takrolimovou masťou je spojená so zvýšeným rizikom folikulitídy a herpetických vírusových infekcií (dermatitída spôsobená vírusom herpes simplex [*eczema herpeticum*], herpes simplex [opar], Kaposiho variceliforná erupcia) (pozri časť 4.8). V prípade výskytu týchto infekcií je potrebné zvážiť pomer rizík a prínosov spojených s používaním Atezyrixu.

Do 2 hodín po aplikácii masti Atezyrix sa nesmú aplikovať na rovnaké miesta zvláčňujúce masti. Súbežné používanie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súbežným systémovým užívaním steroidov alebo imunosupresív.

Je potrebné dbať na to, aby sa masť nedostala do kontaktu s očami a sliznicami. Ak sa masť náhodne dostane na tieto miesta, je potrebné ju dôkladne vytrieť a/alebo opláchnuť vodou.

Používanie masti s obsahom takrolimu pod oklúziou sa u pacientov neskúmalo. Oklúzivne obvazy sa neodporúčajú.

Rovnako ako pri každom lokálne aplikovanom lieku, si majú pacienti po aplikácii lieku umyť ruky, pokiaľ ruky nie sú zahrnuté do liečenia.

Takrolimus sa do značnej miery metabolizuje v pečeni a hoci sú jeho koncentrácie v krvi po lokálnej aplikácii nízke, u pacientov s hepatálnym zlyhaním je nutná opatrnosť pri používaní masti (pozri časť 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Formálne štúdie lokálnych liekových interakcií s masťou s obsahom takrolimu sa neuskutočnili.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo indikuje, že neexistuje potenciál pre perkutánne interakcie, ktoré by mohli ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo dostupný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii masti takrolimu je nízka ($< 1,0$ ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súbežne užívanými liečivami, o ktorých je známe, že patria medzi inhibítory CYP3A4. Možnosť interakcií však nemožno vylúčiť, preto sa má súbežné systémové podávanie známych inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycínu, itraconazolu, ketokonazolu a diltiazemu) pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erytrodermiou vykonávať opatrne.

Pediatrická populácia

U detí vo veku 2 roky až 11 rokov sa uskutočnila interakčná štúdia s vakcínou konjugovanou na proteín proti *Neisseria meningitidis* sérotyp C. Nebol pozorovaný žiadny vplyv na okamžitú odpoveď na vakcináciu, na vznik imunitnej pamäte alebo na humorálnu a bunkami sprostredkovanú imunitu (pozri časť 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne dostatočné údaje o použití masti obsahujúcej takrolimus u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po systémovom podaní (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe.

Pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné, Atezyrix masť sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Údaje získané u ľudí dokazujú, že po systémovom podaní sa takrolimus vylučuje do materského mlieka. Hoci klinické údaje preukázali, že systémová expozícia po aplikácii masti obsahujúcej takrolimus je nízka, dojčenie sa počas liečby masťou Atezyrix neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atezyrix masť nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách sa približne u 50 % pacientov vyskytla nejaká forma nežiaducej reakcie v podobe podráždenia kože v mieste podania. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku liečby mali tendenciu vymiznúť. Častou nežiaducou reakciou vo forme podráždenia kože bol erytém. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky v mieste podania. Častá bola intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov).

U pacientov je možné zvýšené riziko folikulitídy, akné a vírusových herpetických infekcií.

Nežiaduce reakcie, u ktorých sa predpokladá súvislosť s liečbou, sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie výskytu sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté $\geq 1/10$	Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		lokálne kožné infekcie bez ohľadu na špecifickú etiológiu vrátane, no nie výlučne: herpetického ekzému, folikulitídy, herpesu simplex, Kaposiho variceliformnej erupcie*		očné herpetické infekcie*
Poruchy metabolizmu a výživy		intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo iritácia kože po požití alkoholických nápojov)		
Poruchy nervového systému		parestézie a dyzestézie (hyperestézia, pocit pálenia)		
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus	akné*	rosacea* lentigo*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pálenie v mieste aplikácie, pruritus v mieste aplikácie	teplo v mieste aplikácie, erytém v mieste aplikácie, bolesť v mieste aplikácie, iritácia v mieste aplikácie, parestézia v mieste aplikácie, vyrážka v mieste aplikácie		edém v mieste aplikácie*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšená hladina lieku* (pozri časť 4.4)

*Nežiaduca reakcia bola hlásená z klinickej praxe po uvedení lieku na trh.

Udržiavacia liečba

V štúdiu udržiavacej liečby (liečba 2-krát týždenne) u dospelých a detí so stredne závažnou a závažnou atopickou dermatitídou bol zaznamenaný v porovnaní s kontrolnou skupinou častejší výskyt nasledujúcich nežiaducich účinkov: impetigo v mieste aplikácie (7,7 % u detí) a infekcie v mieste aplikácie (6,4 % u detí a 6,3 % u dospelých).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili

akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie po lokálnej aplikácii je nepravdepodobné.

Pokiaľ by došlo k prehltnutiu, je vhodné použiť bežné podporné postupy. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča vyvolať vracanie alebo výplach žalúdka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká, liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov, ATC kód: D11AH01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanizmus účinku takrolimu u atopických dermatitíd nie je celkom objasnený. Napriek tomu, že sa pozorovali nasledujúce fakty, ich klinický význam u atopických dermatitíd nie je známy.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej metabolickej dráhy T buniek závislý od vápnika, čím sa bráni transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov, ako sú GM-CSF, TNF- α a INF- γ .

V Langerhansových bunkách izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu T buniek *in vitro*. Dokázalo sa tiež, že takrolimus inhibuje uvoľňovanie zápalových mediátorov z kožných žírnych buniek, bazofilov a eozinofilov.

Masť s obsahom takrolimu potláča u zvierat zápalovú reakciu experimentálnych aj spontánných modelov dermatitíd, ktoré sú podobné atopickej dermatitíde u ľudí. U zvierat masť obsahujúca takrolimus neredukovala hrúbku kože ani nespôsobovala jej atrofiu.

U pacientov s atopickou dermatitídou sa zlepšenie kožných lézií počas terapie masťou obsahujúcou takrolimus spájalo s redukciou expresie Fc receptorov v Langerhansových bunkách a so znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť takrolimu sa hodnotila u viac ako 18 500 pacientov, ktorí boli liečení masťou obsahujúcou takrolimus v prvej až tretej fáze klinického skúšania. Uvádzame výsledky šiestich hlavných skúšaní.

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní trvajúcim 6 mesiacov sa masť s obsahom 1 mg/g takrolimu aplikovala dvakrát denne dospelým so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou a porovnávala sa s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1 % hydrokortizón-butyráť na trup a končatiny, 1 % hydrokortizón-acetát na tvár a krk). Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera odpovede po 3 mesiacoch definovaná ako časť pacientov, u ktorých došlo aspoň k 60 % zlepšeniu podľa mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*, modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi začiatkom a 3. mesiacom. V skupine, ktorá dostávala takrolimus 1 mg/g bola miera odpovede (71,6 %) signifikantne vyššia ako v skupine, ktorej sa aplikovala liečba založená na lokálnej aplikácii kortikosteroidov (50,8 %; $p < 0,001$; tabuľka 1). Miera odpovede po 6 mesiacoch bola porovnateľná s výsledkami po 3 mesiacoch.

Tabuľka 1: Účinnosť po 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim § (N = 485)	Takrolimus 1 mg/g (N = 487)

Miera odpovede ≥ 60 % zlepšenie v mEASI (primárny koncový ukazovateľ) § §	50,8 %	71,6 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5 %	47,7 %

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1 % hydrokortizón-butyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizón-acetát na tvár a krk

§§ vyššie hodnoty = väčšie zlepšenie

Incidencia a povaha väčšiny nežiaducich účinkov bola podobná v oboch liečených skupinách. Pocit pálenia na koži, herpes simplex, intolerancia alkoholu (sčervenanie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit štipania na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

V druhom skúšaní sa deťom vo veku 2 až 15 rokov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou aplikovala dvakrát denne počas troch týždňov terapia masťou 0,3 mg/g takrolimu, masťou 1 mg/g takrolimu alebo masťou 1 % hydrokortizón-acetátu. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (*area-under-the-curve*, AUC) mEASI vyjadrená ako percento priemeru základu počas obdobia liečby. Výsledky tohto multicentrického, dvojito zaslepeného, randomizovaného skúšania ukázali, že masť s obsahom takrolimu 0,3 mg/g a 1 mg/g je signifikantne účinnejšia ($p < 0,001$ pre oboje) ako 1 % masť hydrokortizón-acetátu (tabuľka 2).

Tabuľka 2: Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizón-acetát 1 % (N = 185)	Takrolimus 0,3 mg/g (N = 189)	Takrolimus 1 mg/g (N = 186)
Medián mEASI ako percento priemeru základu AUC (primárny koncový ukazovateľ) §	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidencia lokálneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Pruritus sa v priebehu času znižoval v takrolimových skupinách, ale nie v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vo vitálnych znakoch sa počas skúšania nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Zámerom tretej multicentrickej, dvojito zaslepenej, randomizovanej štúdie bolo hodnotiť účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom 0,3 mg/g takrolimu aplikovanej raz alebo dvakrát denne v porovnaní s aplikáciou masti s 1 % hydrokortizón-acetátom deťom so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou dvakrát denne. Liečba trvala 3 týždne.

Tabuľka 3: Účinnosť po 3. týždni

	Hydrokortizón-acetát 1 % Dva razy denne (N = 207)	Takrolimus 0,3 mg/g Raz denne (N = 207)	Takrolimus 0,3 mg/g Dvakrát denne (N = 210)
Medián mEASI percento zníženia (primárny koncový ukazovateľ)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %

Zlepšenie ≥ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6 %	27,8 %	36,7 %
---	--------	--------	--------

§ vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percento zníženia mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významné zlepšenie v liečbe raz denne a dvakrát denne masťou takrolimu 0,3 mg/g v porovnaní s aplikáciou masti s hydrokortizón-acetátom dvakrát denne ($p < 0,001$ pre obidve). Aplikácia masti s obsahom takrolimu 0,3 mg/g dvakrát denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidencia lokálneho pálenia kože bola vyššia v skupine liečenej takrolimom ako v hydrokortizónovej skupine. Klinicky závažné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní sa masť s obsahom takrolimu 1 mg/g aplikovala približne 800 pacientom (vek ≥ 2 roky) intermitentne alebo kontinuálne v otvorenej, dlhodobej štúdiu bezpečnosti až do 4 rokov, 300 pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 79 pacientov minimálne 42 mesiacov. Atopická dermatitída hodnotená podľa EASI skóre a veľkosti ovplyvneného povrchu tela sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinického skúšania. Celková incidencia nežiaducich účinkov mala tendenciu znižovať sa v priebehu pokračovania štúdie u všetkých pacientov bez ohľadu na vek. Tri najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky boli symptómy podobné chrípke (náčha, prechladnutie, chrípka, infekcia horných dýchacích ciest a podobne), pruritus a pálenie kože. V tejto dlhodobej štúdiu sa nepozorovali žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sa vyskytli v kratšie trvajúcich a/alebo predchádzajúcich štúdiách.

Účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom takrolimu bola hodnotená pri udržiavacej liečbe miernej až závažnej atopickkej dermatitídy u 524 pacientov v dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy III s podobným dizajnom, jednom u dospelých pacientov (≥ 16 rokov) a jednom u pediatrických pacientov (2 – 15 rokov). V obidvoch štúdiách boli pacienti s aktívnym ochorením zaradení do otvorenej fázy (*open-label period*, OLP), počas ktorej si liečili postihnuté lézie masťou s obsahom takrolimu dvakrát denne, kým zlepšenie nedosiahlo preddefinované skóre (celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom [*Investigator's Global Assessment*, IGA] ≤ 2 , t. j. vymiznutie, čiastočné vymiznutie ochorenia alebo mierne ochorenie) počas maximálne 6 týždňov. Následne boli pacienti zaradení do dvojito zaslepenej fázy kontroly ochorenia (*disease control period*, DCP) na 12 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní buď do skupiny používajúcej masť s obsahom takrolimu (1 mg/g dospelí; 0,3 mg/g deti), alebo do skupiny používajúcej vehikulum, a to jedenkrát denne dvakrát do týždňa v pondelok a vo štvrtok. Ak sa vyskytla exacerbácia ochorenia, pacienti boli liečení v otvorenej fáze masťou s obsahom takrolimu dvakrát denne počas maximálne 6 týždňov, kým sa skóre IGA nevrátilo na ≤ 2 .

Primárne sledovaným koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bol počet exacerbácií ochorenia, ktoré vyžadovali „významnú terapeutickú intervenciu“ počas DCP, definovaný ako exacerbácia s IGA 3 – 5 (t. j. stredné, závažné a veľmi závažné ochorenie) v prvý deň vzplanutia vyžadujúca viac ako 7 dní liečby. Obidve štúdie ukázali signifikantný prínos liečby dvakrát denne masťou s obsahom takrolimu vzhľadom na primárne sledovaný koncový ukazovateľ a hlavný sekundárny koncový ukazovateľ počas 12 mesiacov v zlúčenej skupine pacientov s miernou až závažnou atopickou dermatitídou. V subanalýze zlúčenej skupiny pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou (tabuľka 4) zostali tieto rozdiely štatisticky signifikantné. V týchto štúdiách neboli hlásené iné ako už známe nežiaduce účinky.

Tabuľka 4: Účinnosť (stredná až závažná subpopulácia)

Dospelí, ≥ 16 rokov		Deti, 2 – 15 rokov	
Takrolimus 1 mg/g Dvakrát týždenne (N = 80)	Vehikulum Dvakrát týždenne (N = 73)	Takrolimus 0,3 mg/g Dvakrát týždenne (N = 78)	Vehikulum Dvakrát týždenne (N = 75)

Medián počtu DEs vyžadujúcich významnú intervenciu upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akýchkoľvek období DE vyžadujúcej významnú intervenciu)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medián času do prvej DE vyžadujúcej významnú intervenciu	142 dní	15 dní	217 dní	36 dní
Medián počtu DEs upravený s ohľadom na obdobie rizika (% pacientov bez akéhokoľvek obdobia DE)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián času do prvej DE	123 dní	14 dní	146 dní	17 dní
Percentuálny priemer (SD) dní DE liečby DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbácia ochorenia (*disease exacerbation*); DEs: exacerbácie ochorenia

$p < 0,001$ v prospech masti s obsahom takrolimu 1 mg/g (dospelí) a 0,3 mg/g (deti) vzhľadom na primárne a hlavné sekundárne koncové ukazovatele.

Uskutočnila sa sedemmesačná, dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia paralelných skupín u pediatrických pacientov (2 – 11-ročných) so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou. V jednej skupine sa pacientom aplikovala masť s obsahom takrolimu 0,3 mg/g ($n = 121$) dvakrát denne počas troch týždňov a potom raz denne až do vymiznutia. V porovnávacej skupine sa pacientom aplikovala 1 % masť obsahujúca hydrokortizón-acetát (HA) na hlavu a na krk a 0,1 % masť obsahujúca hydrokortizón-butyrate na trup a na končatiny ($n = 111$) dvakrát denne počas 2 týždňov a následne HA dvakrát denne na všetky postihnuté oblasti. Počas tohto obdobia bola u všetkých pacientov a kontrolných subjektov ($n = 44$) vykonaná primárna imunizácia a preočkovanie konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotyp C.

Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola miera odpovedí na vakcináciu definovaná ako percento pacientov s titrom baktericídnych protilátok v sére (*serum bactericidal antibody*, SBA) ≥ 8 na návšteve v 5. týždni. Analýza miery odpovedí v 5. týždni ukázala ekvivalenciu medzi liečebnými skupinami (hydrokortizón 98,3 %, takrolimová masť 95,4 %; 7 – 11 rokov: 100 % v oboch skupinách). Výsledky v kontrolnej skupine boli veľmi podobné. Primárna odpoveď na vakcináciu nebola ovplyvnená.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje preukázali, že koncentrácia takrolimu v systémovej cirkulácii po lokálnej aplikácii je nízka a pokiaľ je merateľná, je prechodná.

Absorpcia

Údaje získané od zdravých dobrovoľníkov indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej, prípadne žiadnej systémovej expozícii takrolimu.

Cieľové minimálne koncentrácie pre systémovú imunosupresiu pre perorálne podávaný takrolimus sú 5–20 ng/ml u pacientov po transplantácii. Väčšina pacientov s atopickou dermatitídou (dospelí aj deti) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,3 – 1 mg/g) a dojsť vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,3 mg/g) mala koncentráciu takrolimu v krvi $< 1,0$ ng/ml. Pokiaľ táto hodnota stúpila nad 1 ng/ml, bolo to len prechodne. Systémová expozícia sa zvyšovala s veľkosťou liečenej plochy. Rýchlosť aj rozsah

absorpcie po lokálnom podaní takrolimu sa s postupujúcim hojením znižovali. U dospelých rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50 % povrchu tela, je systémová expozícia (t. j. AUC) takrolimu z masti približne 30-násobne nižšia, ako expozícia pozorovaná po perorálnej aplikácii imunosupresívnych dávok u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémový efekt. Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a deti) nedokázala ani počas dlhodobej aplikácie (až do jedného roka) masti s obsahom takrolimu.

Distribúcia

Vzhľadom na to, že systémová expozícia takrolimu po lokálnej aplikácii masti je nízka, vysoká väzba takrolimu na proteíny v plazme (> 98,8 %) sa nepovažuje za klinicky významnú.

Po lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu sa takrolimus dostáva selektívne na kožu s minimálnou difúziou do systémovej cirkulácie.

Biotransformácia

Metabolizmus takrolimu v ľudskej koži nie je detegovateľný. Systémovo dostupný takrolimus sa značne metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní takrolimu sa preukázalo, že má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo dostupného takrolimu môže byť nižší u osôb so závažným poškodením funkcie pečene alebo u osôb, ktoré súbežne užívajú lieky patriace k silným inhibítorm CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre deti.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika takrolimu po lokálnej aplikácii je podobná farmakokinetike hlásenej u dospelých, s minimálnou systémovou expozíciou a bez dôkazov akumulácie (pozri vyššie).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní a lokálna tolerancia

Opakovaná lokálna aplikácia masti s obsahom takrolimu alebo masťového základu potkanom, králikom a morčatám bola spojená so vznikom miernych dermálnych zmien, ako sú erytém, edém a papuly. Dlhodobá lokálna terapia takrolimom viedla u potkanov k systémovej toxicite vrátane zmien na obličkách, pankrease, očiach a nervovom systéme. Uvedené zmeny boli dôsledkom vysokej systémovej expozície hlodavcov vyplývajúcej z vysokej transdermálnej absorpcie takrolimu. U samíc morčiat po aplikácii masti s vysokou koncentráciou takrolimu (3 %) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznou aplikáciu takrolimu, pričom sa pozorovali reverzibilné kardiotoxické účinky.

Mutagenita

Žiadne *in vitro* ani *in vivo* testy nepotvrdili genotoxický potenciál takrolimu.

Karcinogenita

V štúdiách na sledovanie systémovej karcinogenity u myší (18 mesiacov) a potkanov (24 mesiacov) sa nedokázal karcinogénny potenciál takrolimu.

V štúdií dermálnej karcinogenity u myší trvajúcej 24 mesiacov, ktorým sa aplikovala masť s obsahom 1 mg/g takrolimu, sa nepozorovali žiadne kožné tumory. V tej istej štúdií bola detegovaná zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokarcinogenity sa albínskym myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s obsahom takrolimu a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masti, bol štatisticky významne skrátený čas do vzniku kožných nádorov (skvamocelulárny karcinóm) a zvýšený počet nádorov. Tento efekt sa objavil pri vyšších koncentráciách, 0,3 % a 1 %. Relevancia pre ľudí je v súčasnosti neznáma. Nie je jasné, či tento efekt takrolimu vznikol ako dôsledok systémovej imunosupresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko u ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu

imunosupresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masti.

Reprodukčná toxicita

Embryo/fetálna toxicita sa pozorovala u potkanov a králikov, ale iba v dávkach, ktoré boli signifikantne toxické pre materské zvieratá. Samce potkanov mali po vysokých subkutánných dávkach takrolimu zníženú funkciu spermií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Biela vazelína
Tekutý parafín
Propylénkarbonát
Biely vosk
Tuhý parafín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky
Po prvom otvorení: spotrebujte do 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Laminátová tuba vo vnútri potiahnutá HDPE, s hliníkovým tesnením a vybavená bielym polypropylénovým uzáverom so závitom.

Veľkosti balenia:
1 tuba s obsahom 10 g alebo 30 g.
Multibalenie obsahujúce 2 tuby, každú s obsahom 30 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.,
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica
Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0292/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026