

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DERMITOPIC 1 mg/g  
masť

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g masti obsahuje monohydrát takrolimu zodpovedajúci 1,0 mg takrolimu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Masť.

Biela až mierne žltkastá masť.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

DERMITOPIC 1mg/g masť je indikovaná dospelým a dospelievajúcim (16 rokov a starší)

#### Liečba akútnej dermatitídy

*Dospelí a dospelievajúci (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 akútnych prejavov ochorenia 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 sa rozsah lézií zmierni).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu DERMITOPICOM má začať lekár, ktorý má skúsenosti s diagnózou a s liečbou atopickej dermatitídy.

Takrolimus je k dispozícii v dvoch silách, masť s obsahom 0,3 mg/g takrolimu a masť s obsahom 1 mg/g takrolimu.

#### Dávkovanie

#### Liečba akútnej dermatitídy

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

Liečba DERMITOPICOM sa má začať pri prvých prejavoch a symptómoch ochorenia.

Každá zasiahnutá oblasť kože sa má liečiť DERMITOPICOM, pokiaľ lézie nevymiznú, takmer nevymiznú alebo sa rozsah lézií aspoň zmierni. Potom sú pacienti považovaní za vhodných pre udržiavaciu liečbu (pozri nižšie). Pri prvých prejavoch rekurencie symptómov ochorenia (akútnej dermatitídy) sa má liečba znovu začať.

#### *Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)*

Liečba sa má začať aplikáciou DERMITOPICU 1 mg/g dva razy denne a musí sa v nej pokračovať až do vymiznutia lézií. Ak sa symptómy znovu objavia, má sa opäť začať s liečbou DERMITOPICOM 1 mg/g podávaným dva razy denne. Ak to dovoľí klinický stav, je vhodné skúsiť znížiť frekvenciu aplikácií alebo použiť masť s nižším obsahom takrolimu – 0,3 mg/g masť.

Obvykle sa viditeľné zlepšenie 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 nevykonali špecifické klinické skúšania, ale doterajšia klinická skúsenosť u tejto skupiny pacientov neprekázala žiadnu potrebu úprav dávkovania.

#### *Pediatrická populácia*

U detí vo veku 2 rokov až 16 rokov sa má používať len masť s obsahom 3 mg/g takrolimu.

U detí mladších ako 2 roky sa DERMITOPIC nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

#### Udržiavacia liečba

Pacienti, ktorí reagujú najneskôr do 6 týždňov na liečbu, pri ktorej sa masť obsahujúca takrolimus aplikuje 2-krát denne (vymiznuté lézie, takmer vymiznuté lézie alebo sa rozsah lézií zmierni), sú vhodní pre udržiavaciu liečbu.

#### *Dospelí a dospelievajúci (16 rokov a starší)*

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

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

Ak sa znovu objavia prejavy akútnej dermatitídy, má sa opäť začať s každodennou liečbou podávanou dva razy denne (pozri vyššie časť Liečba akútnej dermatitídy).

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa nevykonali špecifické klinické skúšania (pozri vyššie časť Liečba akútnej dermatitídy).

#### *Pediatrická populácia*

U detí vo veku 2 rokov až 16 rokov sa má používať len masť s obsahom 0,3 mg/g takrolimu.

U detí mladších ako 2 roky sa masť DERMITOPIC nemá používať, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

#### Spôsob podávania

DERMITOPIC sa má nanášať v tenkej vrstve na zasiahnuté alebo obvykle zasiahnuté oblasti kože. DERMITOPIC 1mg/g masť sa môže používať na ktorúkoľvek časť tela, vrátane tváre, krku a oblastí flexúr s výnimkou slizníc. DERMITOPIC sa nemá aplikovať pod oklúziu, pretože tento spôsob podávania zatiaľ nebol skúšaný u pacientov (pozri časť 4.4).

Pacientom by sa malo odporučiť, aby sa po aplikácii masti nekúpali, nesprchovali ani neplávali; keďže voda môže tento liek zmyť.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Počas používania DERMITOPICU sa musí minimalizovať expozícia kože slnečnému žiareniu, a je potrebné sa vyhnúť použitiu ultrafialového svetla (UV) v soláriách, terapii s UVB alebo s UVA lúčmi v kombinácii so psoralénmi (PUVA) (pozri časť 5.3). Lekár má odporučiť pacientovi vhodný spôsob ochrany pred slnkom, ako je minimalizácia pobytu na slnku, používanie ochranných prostriedkov pred slnkom a pokrytie kože vhodným oblečením. Masť DERMITOPIC 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 ichtyóza, generalizovaná erythrodermia alebo kožné prejavy choroby štepu proti hostiteľovi (Graft Versus Host Disease – GVHD). Tieto kožné stavy môžu zvýšiť systémovú absorpciu takrolimu. Po uvedení lieku na trh boli u týchto stavov zaznamenané prípady zvýšených hladín takrolimu v krvi. DERMITOPIC sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými imunodeficienciami alebo u pacientov podstupujúcich liečbu spôsobujúcu imunosupresiu.

Má sa postupovať s opatrnosťou, predovšetkým u detí, ak sa DERMITOPIC aplikuje pacientom na rozsiahle plochy kože počas dlhého časového obdobia (pozri časť 4.2).

Počas liečby DERMITOPICOM sa má u pacientov, najmä u detí, priebežne hodnotiť odpoveď na liečbu a potrebu pokračovania v liečbe. U pediatrických pacientov má toto hodnotenie zahŕňať prerušenie liečby DERMITOPICOM po 12 mesiacoch (pozri časť 4.2).

DERMITOPIC obsahuje liečivo takrolimus, inhibítor kalcineurínu. U transplantovaných pacientov je dlhotrvajúce systémové vystavovanie výraznej imunosupresii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu spojené so zvýšeným rizikom vývoja lymfómov alebo malignít kože. Pacientom s atopickou dermatitídou, ktorí sú liečení takrolimovou masťou, neboli nájdené významné systémové hladiny takrolimu a úloha lokálnej imunosupresie nie je známa.

Na základe výsledkov dlhodobých štúdií a skúseností sa nepotvrdilo spojenie medzi liečbou takrolimovou masťou a vývojom malignít, nie je však možné vyvodiť definitívne závery. Odporúča sa používať takrolimovú masť s čo najnižšou silou a v čo najmenšej frekvencii po čo najkratšiu nutnú dobu stanovenú lekárom na základe zhodnotenia klinického stavu (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách je 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 má byť vyšetrená a udržiavaná pod kontrolou.

V prípade perzistentnej lymfadenopatie sa musí zistiť jej etiológia. Pokiaľ by sa etiológia lymfadenopatie nedala jasne zistiť, alebo by sa vyskytla akútna infekčná mononukleóza, musí sa uvažovať o prerušení terapie DERMITOPICOM. Pacienti, u ktorých sa vyvinie lymfadenopatia počas liečby, majú byť motinorovaní, aby sa zabezpečilo, že lymfadenopatia ustúpi.

Pacienti s atopickou dermatitídou majú predispozíciu na povrchové infekcie kože. Účinnosť a bezpečnosť takrolimovej masti sa nehodnotila v liečbe klinicky infikovaných atopických dermatitíd. Pred začatím terapie masťou DERMITOPIC sa musia vyliečiť infekcie, ktoré sa klinicky manifestujú na mieste aplikácie. Terapia DERMITOPICOM môže byť spojená so zvýšeným rizikom folikulitídy a infekcií herpetickým vírusom (herpes simplex dermatitis [eczema herpticum], herpes simplex [opar],

Kaposiho variceliforné erupcie) (pozri časť 4.8). Za prítomnosti týchto infekcií sa musí zhodnotiť pomer rizík a prínosov, ktoré sú spojené s aplikáciou DERMITOPICU.

Do 2 hodín po aplikácii masti DERMITOPIC sa nesmú aplikovať na rovnaké časti tela zvláčňujúce masti. Súbežné používanie iných lokálnych prípravkov sa nehodnotilo. Rovnako nie sú skúsenosti so súbežným používaním systémovo aplikovaných steroidov alebo imunosupresív.

Je potrebné postupovať s opatrnosťou, aby sa vyhlo kontaktu s očami alebo sliznicami. Pokiaľ by náhodne došlo k aplikácii do týchto častí, masť sa má dôkladne vytrieť a/alebo vypláchnuť vodou.

Používanie masti s obsahom takrolimu pod oklúziou sa u pacientov neštudovalo. Oklúzne obvazy sa neodporúčajú.

Rovnako ako pri iných lokálne aplikovaných liekoch, si má pacient 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 aplikácii masti (pozri časť 5.2).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Formálne štúdie s cieľom sledovať lokálne interakcie liekov s masťou s obsahom takrolimu sa nevykonali.

Takrolimus sa v koži človeka nemetabolizuje, čo naznačuje, že neexistuje možnosť perkutánnych interakcií, ktoré by mohli ovplyvniť metabolizmus takrolimu.

Systémovo podaný takrolimus sa metabolizuje cez hepatálny cytochróm P450 3A4 (CYP3A4). Systémová expozícia po lokálnej aplikácii takrolimu vo forme masti je nízka (< 1,0 ng/ml) a je nepravdepodobné, že by bola ovplyvnená súbežne užívanými liečivami, ktoré patria medzi inhibítory CYP3A4. Keďže sa nedá vylúčiť možnosť interakcií súbežne systémovo podávaných inhibítorov CYP3A4 (napr. erytromycínu, itrakonazolu, ketokonazolu a diltiazemu) pacientom s rozsiahlymi léziami a/alebo erythrodermiou sa tieto kombinácie musia podávať s opatrnosťou.

#### *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 pamäti 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 používaní 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, DERMITOPIC 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 takrolimu neodporúča.

### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve na plodnosť.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Masť DERMITOPIC 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 vyskytlo podráždenie kože v mieste podania. Pocit pálenia a pruritus boli veľmi časté, zvyčajne však mierne až stredne závažné a do týždňa od začiatku aplikácie mali tendenciu vymiznúť. Erytém bol častým nežiaducim účinkom, ktorý dráždil kožu. Často sa pozoroval aj pocit tepla, bolesť, parestézia a vyrážky na mieste aplikácie. Častá bola aj intolerancia alkoholu (začervenanie tváre alebo podráždenie kože po požití alkoholických nápojov).

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

Nežiaduce účinky, ktoré by mohli súvisieť s liečbou sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je definovaná použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté:  $\geq 1/10$

časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

menej časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Časté <math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Menej časté <math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math></b>	<b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>
Infekcie a nákazy		lokálne kožné infekcie bez ohľadu na špecifickú etiológiu vrátane, no nie len: herpetického ekzému, folikulitídy, infekcie spôsobené herpesom 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, podráždenie kože <sup>§</sup>	akné*	ružovka* 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 precitlivosť v mieste aplikácie		edém v mieste aplikácie*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				zvýšená hladina lieku* (pozri časť 4.4)

\* Nežiaduce účinky boli hlásené z klinickej praxe po uvedení lieku na trh.

§ Nežiaduce účinky boli hlásené počas klinickej štúdie s masťou DERMITOPIC 1mg/g vo fáze III

#### 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 opatrenia. Tieto môžu zahŕňať monitorovanie vitálnych funkcií a pozorovanie klinického stavu. Vzhľadom na povahu masťového základu sa neodporúča vyvolávať vracanie alebo výplach žalúdka.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 nasledovné fakty, ich klinická významnosť u atopických dermatitíd nie je známa.

Väzbou na špecifický cytoplazmatický imunofilín (FKBP12) takrolimus inhibuje signál transdukčnej dráhy v T bunkách závislý od vápnika. Bráni sa tým transkripcii a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov ako je GM-CSF, TNF- $\alpha$  a INF- $\gamma$ .

V Langerhansových bunkách izolovaných z normálnej ľudskej kože, takrolimus redukoval stimulačnú aktivitu voči T bunkám *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 spontánnych 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 vysvetľuje redukciami expresie Fc receptorov v Langerhansových bunkách a znížením ich hyperstimulačnej aktivity voči T bunkám. Masť s obsahom takrolimu u ľudí neovplyvňuje syntézu kolagénu.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť masti s obsahom 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 dva razy denne dospelým so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou a porovnávala s režimom založeným na lokálnom podávaní kortikosteroidov (0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1% hydrokortizónacetát 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 (modifikovaný index plochy a závažnosti ekzému) medzi východiskovou hodnotou a hodnotou v 3. mesiaci. 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 masti inovátora 1 mg/g v porovnaní s lokálnym kortikosteroidom v 3. mesiaci

	Lokálny kortikosteroidový režim§ (N = 485)	Takrolimus 1 mg/g (N=487)
Miera odpovede $\geq 60\%$ zlepšenie podľa mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§§	50,8 %	71,6 %
Zlepšenie $\geq 90\%$ podľa globálneho hodnotenia lekárov	28,5 %	47,7 %

§ Lokálny kortikosteroidový režim = 0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a končatiny, 1 % hydrokortizónacetát 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 (sčervenenie tváre alebo precitlivosť kože po požití alkoholu), pocit brnenia na koži, hyperestézia, akné a fungálna dermatitída sa vyskytli častejšie v skupine liečenej takrolimom. Klinicky významné 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 dva razy denne počas troch týždňov masť s obsahom 0,3 mg/g takrolimu, masť s obsahom 1 mg/g takrolimu alebo masť 1 % hydrokortizónacetátu. Primárnym koncovým ukazovateľom bola plocha pod krivkou (AUC) mEASI vyjadrená ako percento východiskovej hodnoty vypočítané ako priemer 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 obidve) ako masť s obsahom 1 % hydrokortizónacetátu (tabuľka 2).

**Tabuľka 2** Účinnosť masti inovátora v porovnaní s 1% masťou hydrokortizónacetátu v 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% (N=185)	Takrolimus 0,3 mg/g (N=189)	Takrolimus 1 mg/g (N=186)

Medián mEASI ako percento východiskovej priemernej hodnoty AUC (primárny koncový ukazovateľ)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšenie $\square$ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižšia hodnota = väčšie zlepšenie

Incidenca lokálneho pálenia kože bola vyššia v skupinách liečených takrolimom ako v skupine liečenej hydrokortizónom. Pruritus sa v priebehu času znižoval v skupinách liečených takrolimom, ale nie v skupine liečenej hydrokortizónom. Klinicky významné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie 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 dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s obsahom 1% hydrokortizónacetátu deťom so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatídou dva razy denne. Liečba trvala 3 týždne.

**Tabuľka 3** Účinnosť masti inovátora v porovnaní s 1% masťou hydrokortizónacetátu v 3. týždni

	Hydrokortizónacetát 1% Dva razy denne (N=207)	Takrolimus 0,3 mg/g Raz denne (N=207)	Takrolimus 0,3 mg/g Dva razy denne (N=210)
Medián percentuálneho zníženia mEASI (primárny koncový ukazovateľ)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšenie $\square$ 90 % podľa globálneho hodnotenia lekárov	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ vyššia hodnota = väčšie zlepšenie

Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percentuálne zníženie mEASI od začiatku do konca liečby. Dokázalo sa štatisticky významné zlepšenie pri aplikovaní masti s obsahom 0,3 mg/g takrolimu raz denne a dva razy denne v porovnaní s aplikáciou masti s obsahom hydrokortizónacetátu dva razy denne ( $p < 0,001$  pre obidve). Aplikácia masti s obsahom 0,3 mg/g takrolimu dva razy denne bola efektívnejšia ako aplikácia raz denne (tabuľka 3). Incidenca lokálneho pálenia kože bola vyššia v skupine liečenej takrolimom ako v skupine liečenej hydrokortizónom. Klinicky významné zmeny v laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas štúdie nevyskytli ani v jednej liečenej skupine.

Vo štvrtom klinickom skúšaní sa masť s obsahom 1 mg/g takrolimu aplikovala približne 800 pacientom (vek  $\geq 2$  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 dermatída hodnotená na základe zmien východiskovej hodnoty podľa EASI skóre a ovplyvneného povrchu tela sa u pacientov bez ohľadu na vek zlepšila vo všetkých časových obdobiach. Navyše sa nedokázala strata účinnosti počas trvania klinickej štúdie. 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 chrípka podobné symptómy (nádcha, 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 klinických štúdiách.

Účinnosť a bezpečnosť masti s obsahom takrolimu bola hodnotená pri udržiavacej liečbe miernej až závažnej atopickej dermatitídy u 524 pacientov v dvoch multicentrických klinických skúšaní fázy III s podobným dizajnom, jedno u dospelých pacientov ( $\geq 16$  rokov) a druhé u pediatrických pacientov (2-15 rokov). V obidvoch skúšaní boli pacienti s aktívnym ochorením zaradení do otvorenej fázy



(open-label period [OLP]), počas ktorej si liečili zasiahnuté lézie masťou s obsahom takrolimu 2-krát denne, pokiaľ zlepšenie nedosiahlo preddefinované skóre (celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom Investigator's Global Assessment [IGA]  $\leq 2$ , napr. vymiznutie, čiastočné vymiznutie ochorenia alebo mierne ochorenie) počas maximálne 6 týždňov. Následne boli pacienti zaradení do dvojito zaslepanej 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 pediatrická populácia) alebo do skupiny používajúcej vehikulum, a to 1-krát denne dva razy 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 pokiaľ sa skóre IGA nevrátilo na  $\leq 2$ .

Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch skúšaniach bol počet exacerbácií ochorenia, ktoré vyžadovali „významnú terapeutickú intervenciu“ počas DCP, definovaný ako exacerbácia s IGA 3-5 (t.j. stredne závažné, závažné a veľmi závažné ochorenie) v prvý deň akútnych prejavov ochorenia vyžadujúce viac ako 7 dní liečby. Obe skúšania ukázali významný prínos liečby dvakrát týždenne 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 významné. V týchto štúdiách neboli hlásené iné ako už známe nežiaduce účinky.

**Tabuľka 4** Účinnosť (subpopulácia so stredne závažným až závažným ochorením) masti inovátora v porovnaní s vehikulom

	Dospelí, $\geq 16$ rokov		Pediatrická populácia, 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 DE vyžadujúcich významnú intervenciu upravený s ohľadom na dĺžku rizikového obdobia (% pacientov bez DE vyžadujúcich 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 DE upravený s ohľadom na dĺžku rizikového obdobia (% 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 liečby exacerbácie DE	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE: exacerbácia ochorenia

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

Uskutočnilo sa sedemmesačné dvojito zaslepené randomizované skúšanie paralelných skupín u pediatrických pacientov (vo veku 2–11 rokov) so stredne ťažkou až závažnou atopickou dermatitídou. V jednej skupine sa pacientom aplikovala masť s obsahom 0,3 mg/g takrolimu dva razy denne počas troch týždňov a potom raz denne až do vymiznutia. V porovnávacej skupine sa pacientom aplikovala masť obsahujúca 1 % hydrokortizónacetát (HA) na hlavu a na krk a masť obsahujúca 0,1% hydrokortizónbutyrát na trup a na končatiny (n=111) dva razy denne počas 2 týždňov a následne HA dva razy denne na všetky zasiahnuté oblasti. Počas tohto obdobia bola u všetkých pacientov a kontrolných jedincov (n=44) vykonaná primárna imunizácia a preočkovanie konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotyp C.

Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bola miera odpovede na vakcináciu definovaná ako percentuálny podiel pacientov s titrom baktericídnych protilátok v sére (serum bactericidal antibody – SBA)  $\geq 8$  na kontrole v 5. týždni. Analýza miery odpovede v 5. týždni ukázala ekvivalenciu medzi liečebnými skupinami (hydrokortizón 98,3 %, masť s obsahom takrolimu 95,4 %; 7-11 rokov: 100 % v oboch skupinách). Výsledky v kontrolnej skupine boli podobné.

Primárna odpoveď na vakcináciu nebola ovplyvnená.

#### Údaje o klinickej účinnosti a bezpečnosti masti DERMITOPIC 1 mg/g

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní s tromi skupinami, paralelne priradenom, multicentrickom skúšaní terapeutické rovnocennosti bolo zahrnutých 650 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou atopickou dermatitídou. Trvanie liečby predstavovalo až 6 týždňov. Celkovo malo byť randomizovaných 650 pacientov, ktorým bola podávaná masť DERMITOPIC 1 mg/g, masť inovátora s obsahom 1 mg/g takrolimu alebo placebo [vehikulum (základ masti)] v pomere 2: 2: 1. Pacientom bol podaný niektorý zo študovaných produktov dvakrát denne počas 6 týždňov v pomere 2: 2: 1. Liečebná skupina bola stanovená podľa plánu randomizácie. Pacienti navštívili kliniku 9 krát pri rôznych príležitostiach, za účelom porovnávacích testov hodnotiacich bezpečnosť a účinnosť.

Pacienti zahrnutí do populácie podľa protokolu (per-protocol, PP) a populácie všetkých randomizovaných pacientov (intent-to-treat, ITT) sa hodnotili vzhľadom na všetky primárne a sekundárne koncové ukazovatele. Zo 650 pacientov bolo 547 pacientov kvalifikovaných ako PP populácia a 630 pacientov bolo kvalifikovaných ako ITT populácia. Primárny koncový ukazovateľ bol definovaný ako percentuálna priemerná zmena oproti východiskovej hodnote (% CFB – change from baseline) v celkovom skóre EASI pre populácie PP a ITT.

**Tabuľka 5** Medián EASI skóre pre PP populáciu

Parameter	DERMITOPIC 1 mg/g masť (N=220)	1 mg/g masť inovátora (N=224)	Placebo (N=103)
Medián (SD) celkového skóre EASI pri východiskovej hodnote	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Medián (SD) celkového skóre EASI po ukončení liečby (6. týždeň)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
Absolútna zmena celkového skóre EASI od začiatku do konca liečby	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

**Tabuľka 6** Medián EASI skóre pre ITT populáciu

Parameter	DERMITOPIC 1 mg/g masť (N=253)	1 mg/g masť inovátora (N=251)	Placebo (N=126)
Medián (SD) celkového skóre EASI pri východiskovej hodnote	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Medián (SD) celkového skóre EASI po ukončení liečby (6. týždeň)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
Absolútna zmena celkového skóre	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

EASI od začiatku do konca liečby			
----------------------------------	--	--	--

**Tabuľka 7** Účinnosť DERMITOPIC 1mg/g masti vs 1 mg/g masti inovátora v 6. týždni

Parametre	DERMITOPIC 1mg/g masť vs 1 mg/g masť inovátora Aplikácia dva razy denne
Medián % CFB celkového skóre EASI pre populáciu PP	-2,23 % (95 % IS: -8,60 % až 4,13 %) (N=547)
Medián % CFB celkového skóre EASI pre populáciu ITT	-3,52 % (95 % IS: -11,01 % až 3,97 %) (N=630)

95% IS (index spoľahlivosti) pre rozdiel priemerného percentuálneho vyjadrenia zmeny celkového skóre EASI pri východiskovej hodnote, v teste porovnania s inovátorom v populácii PP, spadá do predurčeného limitu (- 15,00 %, 15,00 %) určeného pre terapeutickú ekvivalenciu.

**Tabuľka 8** Účinnosť DERMITOPIC 1mg/g masti a 1 mg/g masti inovátora v porovnaní s placebom v 6. týždni

Parametre	DERMITOPIC 1mg/g masť aplikácia dva razy denne	1 mg/g masť inovátora aplikácia dva razy denne
Medián % CFB celkového skóre EASI pre populáciu PP v porovnaní s placebom	28,46 % (97,5 % IS: 19,62 % až 37,30 %) (N=547)	30,70 % (97,5 % IS: 21,88 % až 39,51 %) (N=547)
Medián % CFB celkového skóre EASI pre populáciu ITT v porovnaní s placebom	35,26 % (97,5 % IS: 25,12 % až 45,41 %) (N=630)	38,78 % (97,5 % IS: 28,62 % až 48,95 %) (N=630)

Spodná hranica 97,5% IS pre rozdiel priemerného percentuálneho vyjadrenia zmeny celkového skóre EASI pri východiskovej hodnote pre DERMITOPIC 1mg/g masť v porovnaní s placebom a 1 mg/g masti inovátora v porovnaní s placebom je väčšia ako 0 pri populácii PP, čo dokazuje prevahu lieku DERMITOPIC 1mg/g masť ako aj 1 mg/g masti inovátora v porovnaní s placebom.

Výskyt a povaha väčšiny nežiaducich účinkov boli podobné v dvoch skupinách liečených masťou s obsahom takrolimu. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami boli bolesť v mieste aplikácie, svrbenie v mieste aplikácie, svrbenie, pocit pálenia kože, precitlivosť na mieste aplikácie, podráždenie kože, pľuzgiere v mieste aplikácie, teplo v mieste aplikácie a atopická dermatitída. V laboratórnych hodnotách alebo vitálnych znakoch sa počas celej štúdie nevyskytli klinicky významné zmeny v žiadnej liečebnej skupine.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpcia

Výsledky štúdií na zdravých jedincoch indikujú, že po jednorazovej alebo po opakovanej lokálnej aplikácii masti s obsahom takrolimu dochádza k minimálnej alebo 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 pediatriká populácia) liečených jednorazovou alebo opakovanými aplikáciami masti s obsahom takrolimu (0,03 – 0,1 %) a detí vo veku 5 mesiacov a viac liečených masťou s obsahom takrolimu (0,03 %) 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 kože znižovala. U dospelých rovnako ako u detí, ktorým sa masť aplikovala v priemere na 50 % povrchu tela, bola systémová expozícia (t. j. AUC) takrolimu z masti s obsahom takrolimu približne 30-násobne nižšia, ako sa

pozoruje po perorálnom podaní imunosupresívnych dávok u pacientov s transplantovanými obličkami alebo pečeňou. Nie je známa najnižšia koncentrácia takrolimu v krvi, pri ktorej ešte možno pozorovať systémové účinky.

Systémová akumulácia takrolimu sa u pacientov (dospelí a pediatriká populácia) 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 %) nemá klinický význam.

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 rozsiahle metabolizuje v pečeni cez CYP3A4.

#### Eliminácia

Intravenózne aplikovaný takrolimus má nízky klírens. Priemerný celkový klírens je približne 2,25 l/h. Hepatálny klírens systémovo dostupného takrolimu môže byť nižší u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene, alebo u jedincov, ktorí súbežne používajú lieky patriace k silným inhibítorm CYP3A4.

Po opakovanej lokálnej aplikácii masti bol priemerný polčas takrolimu odhadnutý na 75 hodín pre dospelých a 65 hodín pre pediatrikú populáciu.

#### *Pediatriká populácia*

Farmakokinetika takrolimu po topickej aplikácii je podobná farmakokinetike hlásenej u dospelých, s minimálnou systémovou expozíciou a žiadnymi dôkazmi 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 je 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 (30 mg/g) boli jedinými systémovými zmenami len mierne znížené prírastky telesnej hmotnosti. Králiky boli zvlášť citlivé na intravenóznou aplikáciu takrolimu, zistili sa 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, sa nevyskytli žiadne kožné tumory. V tej istej štúdií bola detegovaná zvýšená incidencia lymfómov ako dôsledok vysokej systémovej expozície.

V štúdiách fotokarcinogenity sa albinickým myšiam bez srsti dlhodobo aplikovala masť s obsahom takrolimu a UV radiácia. U zvierat, ktorým sa aplikoval takrolimus v masti bol štatisticky významne skráteneý čas 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 imunopresie alebo lokálneho pôsobenia. Riziko u ľudí nemôže byť úplne vylúčené, kým nie je známy potenciál pre lokálnu imunopresiu počas dlhodobého používania takrolimovej masti.

### Reprodukčná toxicita

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

biely mäkký parafín  
tekutý parafín  
propylénkarbonát  
biely vosk  
tuhý parafín

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorená tuba: 2 roky  
Po prvom otvorení tuby: 90 dní

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníková laminátová tuba vo vnútri potiahnutá vrstvou polyetylénu s nízkou hustotou s bielym polypropylénovým uzáverom so závitom.

Veľkosť balenia: 10 g, 30 g a 60 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne špecifické požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

46/0102/18-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. marca 2018  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024