CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tarnaltem, 0,3 mg/g, maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy gram produktu leczniczego Tarnaltem, 0,3 mg/g, maść zawiera takrolimus jednowodny co odpowiada 0,3 mg takrolimusu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Maść

Maść o barwie białej do lekko żółtawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tarnaltem 0,3 mg/g maść jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

Leczenie fazy ostrej
Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)
Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dorosłych w przypadkach braku dostatecznej odpowiedzi lub braku tolerancji na leczenie konwencjonalne, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów.

Dzieci (w wieku 2 lat i powyżej)
Leczenie umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry u dzieci w przypadkach, gdy konwencjonalne leczenie, takie jak miejscowe stosowanie kortykosteroidów nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.

Leczenie podtrzymujące
Leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry w celu zapobiegania nawrotom i przedłużenia okresów bez nawrotów u pacjentów, u których z dużą częstością występuje zaostrzenie choroby (tj. 4 razy w roku lub częściej) i którzy początkowo odpowiadali na leczenie takrolimusem w maści dwa razy na dobę przez okres maksymalnie 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Tarnaltem powinno być rozpoczynane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Produkt leczniczy Tarnaltem dostępny jest w dwóch mocach, Tarnaltem 0,3 mg/g maść i Tarnaltem 1 mg/g maść.

Dawkowanie

Leczenie fazy ostrej
Ten produkt leczniczy może być stosowany w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu leczniczego w sposób ciągły długotrwale.
Leczenie produktem leczniczym Tarnaltem należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Produkt leczniczy Tarnaltem należy stosować na każdy chorobowo zmieniony obszar skóry do czasu, gdy zmiany całkowicie ustąpią, prawie całkowicie ustąpią lub staną się łagodne. Następnie rozważa się, czy u pacjentów właściwe jest zastosowanie leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). W przypadku pierwszego nawrotu objawów choroby, należy wznowić leczenie.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)
Leczenie należy rozpocząć od stosowania produktu leczniczego Tarnaltem, 1 mg/g dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując produkt leczniczy Tarnaltem 1 mg/g dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt leczniczy o mniejszej mocy Tarnaltem 0,3 mg/g.

Ogólnie poprawę obserwuje się w ciągu jednego tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Jeżeli po dwóch tygodniach od rozpoczęcia leczenia nie obserwuje się objawów poprawy, należy rozważyć inne opcje leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych. Jednakże dostępne dane kliniczne dotyczące tej grupy pacjentów, nie wskazują na konieczność jakiegokolwiek dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież
U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt leczniczy o mniejszej mocy - Tarnaltem 0,3 mg/g maść. Leczenie należy rozpocząć od stosowania maści dwa razy na dobę przez okres do trzech tygodni. Następnie częstość stosowania należy zmniejszyć do jednego razu na dobę do czasu ustąpienia zmian (patrz punkt 4.4).

Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Tarnaltem u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Leczenie podtrzymujące
U pacjentów, którzy stosowali maść z takrolimusem 2 razy na dobę i odpowiadali na leczenie trwające do 6 tygodni (zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) właściwe jest wdrożenie leczenia podtrzymującego.

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)
Pacjenci dorośli powinni stosować produkt leczniczy Tarnaltem 1 mg/g maść.
Aby zapobiec zaostrzeniu choroby, maść Tarnaltem, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem produktu leczniczego Tarnaltem.

Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego trwającego dłużej niż 12 miesięcy.

W przypadku nawrotu objawów należy powrócić do leczenia maścią dwa razy na dobę (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej").

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej").

Dzieci i młodzież
U dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) należy stosować produkt leczniczy o mniejszej mocy Tarnaltem 0,3 mg/g maść. Maść Tarnaltem, aby zapobiec zaostrzeniom choroby, należy nanosić raz na dobę przez dwa dni w tygodniu (np. w poniedziałek i w czwartek) na powierzchnię skóry zazwyczaj objętą atopowym zapaleniem. Należy zachować 2-3 dniowe przerwy w leczeniu między nanoszeniem maści. Ocena stanu dziecka po 12 miesiącach leczenia powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia do czasu rozważenia potrzeby jego kontynuowania i oceny przebiegu choroby.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania
Cienką warstwę maści Tarnaltem należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Tarnaltem można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Tarnaltem nie należy stosować pod opatrunkiem okluzyjnym, ponieważ nie badano u pacjentów tego sposobu podawania (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, makrolidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W czasie leczenia maścią Tarnaltem należy ograniczać narażanie skóry na działanie promieniowania słonecznego oraz unikać promieniowania ultrafioletowego pochodzącego z solarium, leczenia UVB lub UVA w skojarzeniu z psoralenami (PUVA) (patrz punkt 5.3). Lekarz powinien zalecić pacjentom odpowiednie metody ochrony przed promieniowaniem słonecznym, takie jak ograniczenie do minimum czasu przebywania na słońcu, stosowanie produktów zawierających filtry przeciwsłoneczne oraz okrywanie skóry odpowiednią odzieżą. Maści Tarnaltem nie należy stosować na zmienioną chorobowo powierzchnię skóry, jeżeli uważa się, że mogą to być zmiany nowotworowe lub przednowotworowe. Jeżeli na skórze wystąpi jakakolwiek nowa zmiana, inna niż dotychczasowy wyprysk w obrębie leczonej powierzchni skóry, powinien ją ocenić lekarz.

Nie zaleca się stosowania maści zawierającej takrolimus u pacjentów z wadą bariery skórnej, taką jak zespół Nethertona, rybia łuska blaszkowata, uogólniona erytrodermia, ropne zgorzelinowe zapalenie skóry lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć ogólnoustrojowe wchłanianie takrolimusu. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi. Maści z takrolimusem nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności ani u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

Dzieci i młodzież
Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego Tarnaltem u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2). Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Tarnaltem pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Tarnaltem u dzieci (patrz punkt 4.2). Nie określono wpływu leczenia maścią Tarnaltem na rozwijający się układ immunologiczny u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.1).

Produkt leczniczy Tarnaltem zawiera substancję czynną takrolimus, inhibitor kalcyneuryny.
U pacjentów po przeszczepieniu narządów długotrwałe narażenie na silną immunosupresję w czasie układowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią z takrolimusem nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu, a rola miejscowego działania immunosupresyjnego nie jest znana. Na podstawie wyników badań długoterminowych i doświadczenia nie potwierdzono związku między stosowaniem maści

z takrolimusem a rozwojem nowotworów złośliwych, ale nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków. Zaleca się stosowanie maści z takrolimusem o najniższej mocy i z najmniejszą częstotliwością przez możliwie najkrótszy okres, koniecznie zgodnie z oceną stanu klinicznego (patrz punkt 4.2).

Powiększenie węzłów chłonnych w badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt często (0,8%). Większość tych przypadków była związana z zakażeniem (skóra, układ oddechowy, zęby) i ustępowała pod wpływem odpowiedniego leczenia antybiotykami. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększonych węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększonych węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleoza zakaźna, należy rozważyć przerwanie leczenia maścią z takrolimusem. Pacjentów, u których w trakcie leczenia wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, należy monitorować w celu potwierdzenia całkowitego ustąpienia limfadenopatii.

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści z takrolimusem w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Tarnaltem należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Leczenie maścią z takrolimusem jest związane ze zwiększonym narażeniem na zapalenie mieszków włosowych oraz zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes simplex* (wyprysk opryszczkowy, opryszczka zwykła, opryszczka wargowa, wysiew ospopodobny Kaposiego) (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania tych zakażeń należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści związany z zastosowaniem produktu leczniczego Tarnaltem.

W ciągu 2 godzin od zastosowania maści Tarnaltem nie należy stosować emolientów na tę samą powierzchnię. Nie oceniano wpływu równoczesnego stosowania innych leków stosowanych miejscowo. Brak doświadczenia z równoczesnym stosowaniem układowo działających steroidów lub leków immunosupresyjnych.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby unikać kontaktu z oczami lub błonami śluzowymi. Jeśli maść przypadkowo zostanie zastosowana na te powierzchnie, należy ją starannie zetrzeć i (lub) spłukać wodą.

Stosowanie maści z takrolimusem pod opatrunkiem okluzyjnym nie było badane u pacjentów. Opatrunki okluzyjne nie są zalecane.

Podobnie jak przy innych produktach leczniczych stosowanych miejscowo, pacjenci powinni umyć ręce po naniesieniu maści, o ile ręce nie są celem leczenia.

Takrolimus jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i pomimo że stężenia we krwi są małe po leczeniu miejscowym, maść powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono typowych badań dotyczących interakcji takrolimusu w postaci maści.

Takrolimus nie ulega metabolizmowi w skórze ludzkiej, co wskazuje, że nie ma możliwości wystąpienia przezskórnych interakcji, które mogłyby wpływać na metabolizm takrolimusu.

Takrolimus stosowany ogólnie metabolizowany jest przez wątrobowy cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Działanie ogólnoustrojowe po miejscowym zastosowaniu maści zawierającej takrolimus jest niewielkie (<1,0 ng/mL) i jest mało prawdopodobne, aby podlegało wpływom innych stosowanych równocześnie substancji o znanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednak nie można wykluczyć możliwości interakcji i należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erytrodermią.

Dzieci i młodzież
U dzieci w wieku od 2 do 11 lat badano interakcje ze szczepionką przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowaną z białkiem. Nie zaobserwowano wpływu na bezpośrednią odpowiedź na szczepienie, wytworzenie pamięci immunologicznej lub odporność typu humoralnego i komórkowego (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania maści z takrolimusem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po podaniu ogólnym (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Maści Tarnaltem nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią
Dane uzyskane po zastosowaniu u ludzi wskazują, że po podaniu ogólnoustrojowym takrolimus przenika do mleka. Chociaż dane kliniczne wykazały, że narażenie ogólnoustrojowe na takrolimus zastosowany w postaci maści jest niewielkie, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia maścią Tarnaltem.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Maść Tarnaltem nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju działań niepożądanych pod postacią podrażnienia skóry w miejscu zastosowania. Uczucie pieczenia i świąd były bardzo częste, zazwyczaj łagodne do umiarkowanych, z tendencją do ustępowania w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia. Rumień był częstym działaniem niepożądanym. Uczucie ciepła, ból, parestezje i wysypka w miejscu zastosowania były również często obserwowane. Często występowała nietolerancja alkoholu (wypieki lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych). Pacjenci mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia mieszków włosowych, trądziku lub zakażenia wirusem *Herpes*.

Działania niepożądane o prawdopodobnym związku z leczeniem zestawiono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstość występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) i niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często ≥1/10**	**Często ≥1/100, <1/10**	**Niezbyt często ≥1/1 000, <1/100**	**Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

zakażenia i zarażenia pasożytnicze		miejscowe zakażenie skóry niezależnie od specyficznej etiologii obejmujące m.in.: wyprysk opryszczkowy, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie skóry wywołane wirusem *Herpes simplex*, zakażenie wywołane wirusami *Herpes*, wysiew ospopodobny Kaposiego*		zakażenie oka wirusem opryszczki*
zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki na twarzy lub podrażnienie skóry po spożyciu napojów alkoholowych)		
zaburzenia układu nerwowego		parestezje i dyzestezje (zwiększona wrażliwość skóry, uczucie pieczenia)		
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd	trądzik*	trądzik różowaty* plamy soczewicowate*
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie pieczenia w miejscu podania, świąd w miejscu podania	ciepło w miejscu podania, rumień w miejscu podania, ból w miejscu podania, podrażnienie w miejscu podania, parestezja w miejscu podania, wysypka w miejscu podania		obrzęk w miejscu podania *
badania diagnostyczne				zwiększone stężenie leku* (patrz punkt 4.4)

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu maści z takrolimusem do obrotu

Leczenie podtrzymujące
W badaniu klinicznym oceniającym leczenie podtrzymujące (stosowanie maści dwa razy w tygodniu) u dorosłych i u dzieci z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry obserwowano działania niepożądane, które występowały z częstością większą niż w grupie kontrolnej: liszajec w miejscu podania (7,7% u dzieci) i zakażenia w miejscu podania (6,4% u dzieci i 6,3% u dorosłych).

Dzieci i młodzież
Częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci są podobne do zgłaszanych u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309

strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie po podaniu miejscowym jest mało prawdopodobne.
W przypadku połknięcia odpowiednie może być ogólne postępowanie podtrzymujące. Może ono obejmować monitorowanie objawów czynności życiowych i stanu klinicznego. Ze względu na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty dermatologiczne, produkty stosowane w leczeniu dermatoz, z wyłączeniem kortykosteroidów, kod ATC: D11AH01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne
Mechanizm działania takrolimusu w atopowym zapaleniu skóry nie jest w pełni zrozumiały. Poczyniono następujące obserwacje, jednak znaczenie kliniczne tych obserwacji w atopowym zapaleniu skóry nie jest znane.
Poprzez wiązanie się ze specyficzną cytoplazmatyczną immunofiliną (FKBP12) takrolimus hamuje zależne od wapnia kaskady przenoszenia sygnałów w limfocytach T, zapobiegając w ten sposób transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 i innych cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-α i IFN-γ. I*n vitro*, w izolowanych ze zdrowej ludzkiej skóry komórkach Langerhansa, takrolimus hamował ich aktywujące działanie na limfocyty T. Wykazano także, że takrolimus hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z komórek tucznych skóry, bazofili i eozynofili.

U zwierząt maść z takrolimusem hamowała reakcje zapalne w doświadczalnych i spontanicznych modelach przypominających atopowe zapalenia skóry u ludzi. U zwierząt takrolimus nie zmniejszał grubości skóry i nie powodował jej zaniku.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry gojenie uszkodzeń skóry w czasie leczenia takrolimusem w maści związane było ze zmniejszeniem ekspresji receptora Fc na komórkach Langerhansa i hamowaniem ich aktywującego działania na limfocyty T. Takrolimus w maści nie wpływał na syntezę kolagenu u ludzi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu oceniono u ponad 18 500 pacjentów leczonych takrolimusem w postaci maści w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki sześciu dużych badań klinicznych.

W sześciomiesięcznym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano maść z takrolimusem 1 mg/g dwa razy na dobę u dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry i porównano z modelem miejscowo stosowanych kortykosteroidów (0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję). Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość odpowiedzi w 3. miesiącu, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej 60% poprawę ocenianą za pomocą Zmodyfikowanego Indeksu Powierzchni i Zaawansowania Wyprysku (ang: *mEASI modified Eczema Area and Severity Index*), pomiędzy stanem wyjściowym a miesiącem 3. Częstość odpowiedzi w grupie otrzymującej 1 mg/g takrolimus (71,6%) była znamiennie wyższa od częstości odpowiedzi uzyskanej w grupie leczonej miejscowo kortykosteroidami (50,8%; p<0,001; Tabela 1). Częstości odpowiedzi po 6 miesiącach były porównywalne do wyników po 3 miesiącach.

Tabela 1: Skuteczność w 3 miesiącu

	Miejscowe leczenie kortykosteroidami§ (N=485)	Takrolimus 1 mg/g (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o ≥ 60% (pierwszorzędowy punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa ≥ 90% w ogólnej ocenie lekarza	28,5%	47,7%

§ Miejscowe leczenie kortykosteroidami = 0,1% maślan hydrokortyzonu na tułów i kończyny, 1% octan hydrokortyzonu na twarz i szyję
§§ wyższe wartości = większa poprawa

Częstość występowania i charakter większości działań niepożądanych były podobne w obu grupach. Uczucie pieczenia skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (zaczerwienienie i nadwrażliwość skóry po spożyciu alkoholu), mrowienie skóry, przeczulica, trądzik, zapalenia grzybicze występowały częściej w grupie leczonej takrolimusem. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w obu grupach leczenia przez cały okres badania.

W drugim badaniu, dzieci w wieku od 2 do 15 lat z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry otrzymywały dwa razy na dobę przez trzy tygodnie maść z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g, maść z takrolimusem o mocy 1 mg/g lub 1% maść z octanem hydrokortyzonu. Pierwszorzędowym punktem końcowym było pole pod krzywą AUC mEASI, wyrażone jako odsetek wartości początkowej, uśrednione dla okresu leczenia. Wyniki tego wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania wykazały, że maść z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g i 1 mg/g jest znacząco bardziej skuteczna ($p<0,001$ dla obu mocy) niż 1% maść z octanem hydrokortyzonu (Tabela 2).

Tabela 2: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% (N=185)	Takrolimus 0,3 mg/g (N=189)	Takrolimus 1 mg/g (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa ≥ 90% w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania uczucia pieczenia skóry była wyższa w grupie leczonej takrolimusem niż w grupie leczonej hydrokortyzonem. Świąd zmniejszał się w czasie badania w grupie otrzymującej takrolimus, ale nie w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie było znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych lub objawach czynności życiowych w żadnej z leczonych grup przez cały okres badania klinicznego.

Celem trzeciego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa maści z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g nakładanej dwa razy na dobę, w stosunku do podawanej 2 razy na dobę 1% maści z octanem hydrokortyzonu u dzieci z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Czas trwania leczenia wynosił do trzech tygodni.

Tabela 3: Skuteczność w 3 tygodniu

	Octan hydrokortyzonu 1% Dwa razy na dobę (N=207)	Takrolimus 0,3 mg/g Raz na dobę (N=207)	Takrolimus 1 mg/g Dwa razy na dobę (N=210)

Mediana procentu zmniejszenia mEASI (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa ≥ 90% w ogólnej ocenie lekarza	13,6%	27,8%	36,7%

§ wyższe wartości = większa poprawa

Pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako procentowe zmniejszenie indeksu mEASI od wartości wyjściowej do końca leczenia. Większą i znamienną statystycznie poprawę wykazano dla maści z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p<0,001$ dla obu mocy), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g dwa razy na dobę było bardziej skuteczne niż stosowanie raz na dobę (Tabela 3). Występowanie miejscowego uczucia pieczenia skóry zdarzało się częściej w grupie otrzymującej takrolimus niż w grupie otrzymującej hydrokortyzon. Nie obserwowano znaczących klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych ani w objawach czynności życiowych w żadnej z grup przez cały okres badania.

W czwartym, otwartym badaniu oceniającym bezpieczeństwo długotrwałego stosowania w okresie do czterech lat, około 800 pacjentów (w wieku ≥ 2 lat) otrzymywało maść z takrolimusem 1 mg/g w sposób przerywany lub ciągły; w tym 300 pacjentów otrzymywało leczenie przez co najmniej trzy lata i 79 otrzymywało leczenie przez co najmniej 42 miesiące. U pacjentów, niezależnie od wieku, obserwowano poprawę atopowego zapalenia skóry we wszystkich kolejnych punktach czasowych, polegającą na zmianie punktów EASI i powierzchni zmian skórnych w stosunku do wartości wyjściowych. Ponadto, nie zaobserwowano utraty skuteczności leku podczas trwania badania. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych wykazywała tendencję spadkową w miarę trwania badania klinicznego u wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku. Trzy najczęściej zgłaszane działania niepożądane to objawy grypopodobne (uczucie zimna, przeziębienie, grypowe zakażenie górnych dróg oddechowych, itp.), świąd i uczucie pieczenia skóry. W tym długotrwałym badaniu nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, które nie byłyby opisane wcześniej w badaniach krótkotrwałych i (lub) w poprzednich badaniach.

Skuteczność i bezpieczeństwo maści z takrolimusem w leczeniu podtrzymującym umiarkowanych i ciężkich postaci atopowego zapalenia skóry były oceniane u 524 pacjentów w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych fazy III o podobnym profilu; jedno badanie prowadzono w grupie dorosłych pacjentów (≥16 lat), drugie w grupie dzieci i młodzieży (od 2 do 15 lat). W obu badaniach pacjentów z aktywną chorobą włączono do otwartej fazy badania (ang. *open-label period*, OLP), w której w leczeniu zmian chorobowych stosowano maść z takrolimusem dwa razy na dobę do czasu, gdy poprawa osiągnęła zdefiniowany wcześniej punkt (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA ≤ 2, tj. zmiany całkowicie ustąpiły, prawie całkowicie ustąpiły lub są łagodne) przez maksymalnie 6 tygodni leczenia. Następnie pacjentów włączono do fazy badania, w której kontrolowano przebieg choroby metodą podwójnie ślepej próby (ang. *double-blind disease control period*, DCP) przez okres do 12 miesięcy. Pacjentów randomizowano, w grupie leczonej stosowano maść z takrolimusem (u dorosłych o mocy 1 mg/g, u dzieci o mocy 0,3 mg/g), a w grupie kontrolnej podłoże maści raz na dobę, przez dwa dni w tygodniu, w poniedziałek i czwartek. Jeśli choroba nasilała się, pacjentów leczono jak w otwartej fazie badania, stosując maść z takrolimusem dwa razy na dobę przez maksymalnie 6 tygodni, dopóki wartość IGA nie powróciła do ≤ 2.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była liczba przypadków zaostrzenia choroby, wymagających „istotnej interwencji terapeutycznej" w fazie DCP, zdefiniowanych jako zaostrzenie z IGA wynoszącym 3-5 (tj. choroba umiarkowana, ciężka i bardzo ciężka) w pierwszym dniu zaostrzenia choroby, i wymagających leczenia dłuższego niż 7 dni. Wyniki obu badań, prowadzonych przez 12 miesięcy w łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry, wykazały znaczące korzyści z leczenia maścią z takrolimusem dwa razy w tygodniu, w odniesieniu do pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W przeprowadzonych subanalizach łącznej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry różnice te były znamienne statystycznie (Tabela 4). W tych badaniach nie zaobserwowano żadnych innych działań niepożądanych niż dotychczas zgłaszane.

Tabela 4: Skuteczność (subpopulacja z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry)

	Dorośli ≥16 lat		Dzieci od 2 do 15 lat	
	Takrolimus 1 mg/g dwa razy w tygodniu (N=80)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=73)	Takrolimus 0,3 mg/g dwa razy w tygodniu (N=78)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=75)
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, które wymagały istotnej interwencji, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów bez zaostrzenia choroby, którzy nie wymagali istotnej interwencji)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, wymagającego istotnej interwencji	142 dni	15 dni	217 dni	36 dni
Mediana liczby przypadków zaostrzenia choroby, dostosowana dla czasu narażenia (% pacjentów, u których nie wystąpiły okresy zaostrzenia choroby)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediana czasu do pierwszego zaostrzenia choroby	123 dni	14 dni	146 dni	17 dni
Średni odsetek dni leczenia zaostrzenia choroby	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

p<0,001 na korzyść maści z takrolimusem o mocy 1 mg/g (dorośli) i 0,3 mg/g (dzieci) dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych

W siedmiomiesięcznym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu w grupach równoległych oceniono odpowiedź immunologiczną na szczepionkę u dzieci i młodzieży (od 2 do 11 lat) z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. W jednej grupie pacjenci otrzymywali maść z takrolimusem o mocy 0,3 mg/g (n=121) dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, a następnie raz na dobę do czasu ustąpienia objawów. W grupie porównawczej pacjenci otrzymywali 1% maść z octanem hydrokortyzonu na twarz i szyję oraz 0,1% maść z maślanem hydrokortyzonu na tułów i kończyny (n=111) dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a następnie 1% maść z octanem hydrokortyzonu dwa razy na dobę na wszystkie miejsca chorobowo zmienione. W tym czasie wszyscy pacjenci i grupa kontrolna (n=44) otrzymywali immunizację podstawową, a następnie prowokację w postaci szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* grupy C, skoniugowanej z białkiem. Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania był współczynnik odpowiedzi na szczepionkę, definiowany jako odsetek pacjentów o mianie przeciwciał bakteriobójczych (ang. *serum bactericidal antibody,* SBA) w surowicy ≥8, oznaczonym na wizycie w 5. tygodniu. Analiza współczynnika odpowiedzi uzyskanego w 5. tygodniu wykazała równoważność obu grup terapeutycznych

(hydrokortyzon 98,3%, maść z takrolimusem 95,4%; 7–11 lat: 100% w obu grupach). Podobne wyniki otrzymano w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono wpływu na podstawową odpowiedź na szczepienie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane kliniczne wykazują, że po zastosowaniu miejscowym stężenia takrolimusu w krążeniu ogólnoustrojowym są niskie i jeśli są możliwe do oznaczenia, mają charakter przemijający.

Wchłanianie
Dane uzyskane od zdrowych osób wskazują, że po jednorazowym lub wielokrotnym miejscowym zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje.
Po doustnym stosowaniu takrolimusu w ramach immunosupresji ogólnoustrojowej u pacjentów po przeszczepieniu narządów docelowe wartości stężeń minimalnych (ang. trough) wynoszą 5–20 ng/mL. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), po jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniu maści z takrolimusem (0,3–1 mg/g) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych maścią z takrolimusem (0,3 mg/g), stężenie we krwi wynosiło < 1,0 ng/mL. Stężenia we krwi wyższe niż 1,0 ng/mL, jeśli wystąpiły, miały charakter przemijający. Ekspozycja układowa wzrasta wraz ze wzrostem leczonej powierzchni. Jednak zarówno stopień, jak i szybkość miejscowego wchłaniania takrolimusu zmniejszają się w miarę poprawy stanu skóry. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, u których leczono średnio 50% powierzchni ciała, układowa ekspozycja (tj. AUC) na takrolimus z maści jest około 30-krotnie mniejsza niż obserwowana po immunosupresyjnym leczeniu doustnym u pacjentów z przeszczepami nerek i wątroby. Najniższe stężenie takrolimusu we krwi, przy którym można zaobserwować działania ogólne, jest nieznane.

Nie było dowodów narządowej kumulacji takrolimusu u pacjentów (dorosłych i dzieci) leczonych maścią z takrolimusem przez dłuższy czas (do jednego roku).

Dystrybucja
Ponieważ ekspozycja układowa związana ze stosowaniem takrolimusu w maści jest niska, uważa się, że jego znaczne wiązanie z białkami osocza (> 98,8%) nie ma klinicznie istotnego znaczenia.
Po miejscowym zastosowaniu maści z takrolimusem, takrolimus w sposób swoisty przenika do skóry z minimalną dyfuzją do krążenia ogólnego.

Metabolizm
Nie wykryto metabolizmu takrolimusu w ludzkiej skórze. Dostępny układowo takrolimus podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie przy udziale CYP3A4.

Eliminacja
Wykazano, że klirens takrolimusu po podaniu dożylnym jest niski. Średni klirens całkowity wynosi około 2,25 l/h. Klirens wątrobowy dostępnego układowo takrolimusu może być obniżony u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów leczonych równocześnie silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.
Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka takrolimusu po podaniu na skórę jest podobna do farmakokinetyki odnotowanej u dorosłych, z minimalną ekspozycją ogólnoustrojową i brakiem dowodów na kumulację (patrz powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym i tolerancja miejscowa
Wielokrotne miejscowe zastosowanie takrolimusu w maści lub podłoża maściowego u szczurów, królików i świń miniaturowych związane było z niewielkimi zmianami skórnymi, takimi jak zaczerwienienie, obrzęk i grudki. Długotrwałe miejscowe leczenie takrolimusem szczurów prowadziło

do toksyczności układowej, ze zmianami w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany te spowodowane były dużą ekspozycją układową u gryzoni, wynikającą ze znacznego wchłaniania takrolimusu przez skórę. Nieco mniejszy przyrost masy ciała u samic był jedyną zmianą obserwowaną u świń miniaturowych po zastosowaniu wysokich stężeń maści (3%). Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylne podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardiotoksyczne.

Mutagenność
Badania *in vitro* oraz *in vivo* nie wykazały potencjału genotoksycznego takrolimusu.

Rakotwórczość
Ogólnoustrojowe badania rakotwórczości u myszy (18 miesięcy) i szczurów (24 miesiące) nie wykazały potencjału rakotwórczego takrolimusu.
W 24-miesięcznym badaniu rakotwórczości przeprowadzonym u myszy z zastosowaniem maści o mocy 1 mg/g, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.
W badaniach fotorakotwórczości takrolimus w postaci maści podawano długotrwale białym, bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano takrolimus w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. Efekt ten występował przy wyższych stężeniach 0,3% i 1%. Znaczenie dla ludzi jest obecnie nieznane. Nie jest jasne, czy działanie takrolimusu jest zależne od ogólnoustrojowej immunosupresji, czy działania miejscowego. Nie można całkowicie wykluczyć ryzyka u ludzi, ponieważ możliwość wystąpienia miejscowej immunosupresji w wyniku długotrwałego stosowania maści zawierającej takrolimus nie jest znana.

Toksyczny wpływ na rozród
U szczurów i królików obserwowano toksyczne działanie na zarodki i płody, lecz tylko w dawkach powodujących znaczące działanie toksyczne na rodzicielskie zwierzęta. U samców szczurów po dużych dawkach podskórnych takrolimusu obserwowano szkodliwy wpływ na plemniki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wazelina biała
Parafina ciekła
Propylenu węglan
Wosk biały
Parafina stała

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu tuby: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z HDPE i uszczelką aluminiową oraz z zakrętką polipropylenową, w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań:
1 tuba po 10 g lub 30 g
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 tuby, każda po 30 g.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO