

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTOPIC % 0.1 pomad

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 g PROTOPIC %0.1 pomad, 1.0 mg takrolimusa eşdeğer miktarda takrolimus monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Pomad

Beyaz ila hafif sarı renkte pomad.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PROTOPIC %0.1 pomad, yetişkinlerde ve adolesanlarda endikedir (16 yaş ve üzeri).

Alevlenme tedavisi

Yetişkinler ve adolesanlarda (16 yaş ve üzeri)

Topikal kortikosteroidler gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya tolere edemeyen yetişkinlerdeki orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir.

İdame tedavisi

Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad ile tedavinin en fazla 6. haftasına kadar ilk yanıt alınmış (tamamen veya çoğunlukla temizlenmiş veya hafifçe etkilenmiş lezyonlar) ve hastalık şiddetlenmesi çok sık olan (örn. yılda 4 veya daha fazla ortaya çıkan) hastalarda alevlenmeyi önlemek ve alevlenmenin olmadığı zaman aralığını uzatmak amacıyla orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PROTOPIC tedavisi, atopik dermatitin teşhis ve tedavisinde deneyimli olan hekimler tarafından başlatılmalıdır.

PROTOPIC iki farklı dozda mevcuttur: PROTOPIC %0.03 ve PROTOPIC %0.1 pomad

Pozoloji:

PROTOPIC kısa süreli ve aralıklı uzun süreli tedavide kullanılmalıdır. Tedavi sürekli olmamalıdır. PROTOPIC tedavisine ilk işaretler ve belirtiler görüldüğü zaman başlanmalıdır. Derinin etkilenmiş bölgesi, lezyonlar tamamen veya çoğunlukla temizlenene ya da hafif bir etki görülene kadar PROTOPIC ile tedavi edilmelidir. Ancak bundan sonra, hastalar idame tedavisi için uygun olmaktadır (*Bkz. İdame tedavisi*). Hastalık belirtilerinin nüksettiğine (alevlenme) dair ilk işaret görüldüğünde, tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad tedavisine 6. haftaya kadar yanıt veren (tam iyileşme, tama yakın iyileşme veya hafif iyileşme) hastalar idame tedavisi için uygundur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Alevlenme tedavisi:

Yetişkinler ve adolesanlar (16 yaş ve üzeri)

Tedaviye günde iki kez PROTOPIC %0.1 ile başlanmalıdır ve tedavi lezyon kaybolana dek sürdürülmelidir. Semptomlar yeniden ortaya çıkarsa günde iki kez PROTOPIC %0.1 ile tedaviye tekrar başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu izin verirse, uygulama sıklığının azaltılması ya da daha düşük dozdaki PROTOPIC %0.03 pomada geçilmesi denenmelidir.

Genellikle tedavi başlangıcından itibaren bir hafta içerisinde iyileşme gözlenir. Eğer iki haftalık tedaviden sonra iyileşmeye dair herhangi bir işaret gözlenmezse, başka tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda, spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. Ancak, bu hasta popülasyonu için mevcut klinik çalışmalar herhangi bir doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmadığını göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon

2 yaşından büyük çocuklar (2-16 yaş) PROTOPIC %0.03 pomad kullanılmalıdır.

PROTOPIC pomad kullanımı, daha fazla veri mümkün olana kadar 2 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir.

İdame tedavisi:

Yetişkinler ve adolesanlar (16 yaş ve üzeri)

Yetişkin hastalar (16 yaş ve üzeri) PROTOPIC %0.1 pomad kullanılmalıdır.

PROTOPIC, alevlenmenin devam etmesini önlemek amacıyla, atopik dermatitten genelde etkilenen bölgeye haftada iki kez günde bir kere (örn. Pazartesi ve Perşembe) olmak üzere uygulanmalıdır. Uygulamalar arasında PROTOPIC tedavisinin yapılmadığı 2-3 günlük aralar verilmelidir.

Doktor tarafından 12 ay sonra hastanın durumu incelenmeli ve 12 ayın üzerinde güvenlik verisi olmadığından, idame tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Alevlenme belirtileri nüksederse, günde iki kez uygulanan tedaviye yeniden başlanmalıdır (*Bkz. Alevlenme tedavisi*).

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda, spesifik çalışmalar yürütülmemiştir. (*Bkz: Alevlenme tedavisi Bölümü*)
Pediatrik popülasyon

2 yaşından büyük çocuklar (2-16 yaş) PROTOPIC %0.03 pomad kullanmalıdır.

PROTOPIC pomad kullanımı, yeni veriler mevcut olana kadar 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

PROTOPIC pomad derinin hastalıktan o anda etkilenmiş veya genelde etkilenen alanlarına ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır. PROTOPIC pomad muköz membranlar hariç; yüz, boyun ve fleksör yüzeyler dahil, vücudun herhangi bir bölgesine uygulanabilir. PROTOPIC pomad, hastalarda bu şekilde uygulama için çalışmalar yapılmadığından, üstü kapatılarak (oklüzyon ile) uygulanmamalıdır (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

4.3 Kontrendikasyonlar

Genel olarak makrolidlere, etkin maddeye veya bileşiminde bulunan diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doğuştan veya sonradan kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda veya immünoşüpresyona neden olan bir tedavi gören hastalarda PROTOPIC kullanılmamalıdır.

PROTOPIC pomad kullanımı sırasında, derinin güneş ışığına maruz kalması en aza indirilmeli ve solaryumdan, psoralenler ile kombine Ultraviyole B (UVB) veya Ultraviyole A (UVA) tedavisinden Psoralen Ultraviyole A (PUVA) gelen ultraviyole (UV) ışığından sakınılmalıdır (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). Hekimler hastalarına güneş altında kaldıkları sürenin en aza indirilmesi, güneşten koruyucu bir ürünün kullanılması ve derinin uygun giysilerle örtülmesi gibi güneşten korunma yöntemleri önermelidirler. PROTOPIC pomad potansiyel olarak malign ya da pre-malign olduğu düşünülen lezyonlar üzerine uygulanmamalıdır.

PROTOPIC pomad uygulandıktan sonraki 2 saat içerisinde aynı alana emolientler uygulanmamalıdır. Diğer topikal preparatlarla eş zamanlı kullanımı değerlendirilmemiştir. Sistemik steroidler veya immünoşüpresif ilaçlarla eş zamanlı kullanımına ilişkin deneyim yoktur.

PROTOPIC pomad, klinik olarak enfekte olmuş atopik dermatitin tedavisindeki etkinliği ve güvenliliği yönünden değerlendirilmemiştir. PROTOPIC pomad ile tedaviye başlanmadan önce tedavi bölgelerindeki klinik enfeksiyonlar iyileştirilmelidir. Atopik dermatitli hastalar yüzeysel deri enfeksiyonlarına yatkındırlar. PROTOPIC tedavisiyle bağlantılı olarak folikülit ve herpes virüs enfeksiyonları (*Herpes simplex* dermatiti [*eczema herpeticum*], *Herpes simplex* [uçuk], Kaposi'nin *varicella*-benzeri erüpsiyonu) riski artabilmektedir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*) Bu enfeksiyonların varlığında PROTOPIC kullanımına bağlı risklerin ve yararların dengesi değerlendirilmelidir.

Uzun süreli (örn. birkaç yıllık) tedavide (muhtemelen enfeksiyonlarla veya deri altı malignitelerle sonuçlanan) lokal immünoşüpresyon potansiyeli bilinmemektedir (*Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler*).

PROTOPIC bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus etkin maddesini içerir. Transplantasyon hastalarında kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli sistemik uygulamasını takiben gelişen yoğun immünoşüpresyonun lenfoma ve deri malignite gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir. Takrolimus pomad kullanan hastalarda deri altı ve diğer lenfoma çeşitlerini içeren malignite ve deri kanseri vakaları rapor edilmiştir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*). PROTOPIC ile tedavi edilen atopik dermatitli hastalarda anlamlı bir sistemik takrolimus seviyesi bulunmamıştır.

Klinik çalışmalarda düşük sıklıkta lenfadenopati bildirilmiştir (%0.8). Bu vakaların çoğunluğu enfeksiyonlara bağlıdır (deri, solunum yolu, diş) ve uygun antibiyotik tedavisiyle geçmiştir. İmmünoşüpresif tedavi alan (örn. sistemik takrolimus) transplantasyon hastalarında lenfoma gelişme riski artmaktadır, bundan dolayı PROTOPIC kullanan ve lenfadenopati gelişen hastalar, lenfadenopatinin kaybolduğundan emin olmak amacıyla izlenmelidirler. Lenfadenopati oluşumu tedavinin başında araştırılmalı ve devamlı gözlenmelidir. Persistant lenfadenopati durumunda lenfadenopatinin etiyojisi araştırılmalıdır. Lenfadenopati etiyojisinin belirsiz olduğu durumlarda veya akut enfeksiyöz mononükleoz varlığında PROTOPIC'in bırakılması düşünülmelidir.

Gözlere ve muköz membranlara temas ettirilmemesine dikkat edilmelidir. Bu bölgelere kazara teması halinde, silinmeli ve/veya suyla yıkanarak tamamen temizlenmelidir. PROTOPIC pomadın, uygulandığı bölgenin üzeri kapatılarak kullanımı (oklüzyon ile), hastalarda araştırılmamıştır. Üstünün örtülmesi önerilmemektedir.

Herhangi bir topikal ilacın kullanımında olduğu gibi, eğer eller tedavi edilmiyorsa, uygulama sonrasında hastalar ellerini yıkamalıdırlar.

Takrolimus karaciğerde yaygın olarak metabolize edilir ve topikal tedavinin ardından kan konsantrasyonlarının düşük olmasına karşın, karaciğer yetmezliği olan kişilerde ilaç dikkatle kullanılmalıdır (*Bakınız 5.2 Farmakokinetik özellikler*).

Netherton Sendromu, lamellar ihtiyozis, yaygın eritroderma veya kütanöz Graft Versus Host Hastalığı gibi genetik epidermal bariyer defektleri olan hastalarda, takrolimus pomad kullanımı

tavsiye edilmemektedir. Bu deri hastalıkları, takrolimusun sistemik absorpsiyonunu arttırabilir. Ayrıca, bu deri hastalıklarının, oral takrolimus kullanımı ile tedavisi önerilmemektedir. Bu durumlarda, pazarlama sonrası artmış takrolimus kan seviyesi vakaları bildirilmiştir.

Eğer PROTOPIC geniş bir zaman aralığında, derinin büyük bir bölümü etkilenmiş hastalara, özellikle çocuklara, uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır (*Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*). Tedavi edilen bölgede, önceki egzamadan farklı bir değişiklik gelişimi, hekim tarafından incelenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Takrolimus pomad ile resmi topikal ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Takrolimus insan derisinde metabolize olmaz, bu da takrolimus metabolizmasını etkileyebilecek perkütan etkileşim potansiyelinin olmadığını gösterir.

Sistemik dolaşımdaki takrolimus, hepatik Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla metabolize edilir. Takrolimus pomadın, topikal uygulamasından kaynaklanan sistemik emilimi düşüktür (<1.0 ng/ml) ve CYP3A4 inhibitörü olarak bilinen maddelerle eş zamanlı kullanımından etkilenmesi olası değildir. Ancak, etkileşim olasılığı göz ardı edilemez ve yaygın ve/veya eritrodermik hastalığı olan kişilerde, bilinen CYP3A4 inhibitörlerinin (eritromisin, itrakonazol, ketokonazol ve diltiazem gibi) eş zamanlı sistemik uygulaması dikkatle gerçekleştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

2-11 yaş arasındaki çocuklarda, *Neisseria meningitidis*'e karşı proteinle konjüge edilmiş aşı ile bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmiştir. Aşıya karşı gelişen hızlı yanıt üzerine, immün hafızanın oluşması üzerine veya humoral ve hücre-aracılı bağışıklık üzerine herhangi bir etki görülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyonla ilgiveri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

PROTOPIC'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

PROTOPIC pomad, mutlaka gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda yapılan çalışma verileri, sistemik uygulamadan sonra takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Klinik verilerin, takrolimus pomad uygulamasından kaynaklanan sistemik emiliminin düşük olduğunu göstermesine rağmen, PROTOPIC pomad ile tedavi sırasında emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite üzerine veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROTOPIC pomad topikal olarak uygulanır ve bu nedenle araç veya makine kullanma yeteneği üzerine bir etkisinin olması beklenmez.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'sinde yan etki olarak uygulama yerinde bazı deri iritasyonları gözlenmiştir. Çok yaygın gözlenen yanma hissi ve kaşıntı genellikle hafif ila orta şiddettedir ve tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde kaybolma eğiliminde olmuştur. Eritem deri iritasyonuna bağlı yaygın gözlenen bir yan etkidir. Sıcaklık hissi, ağrı, parestezi ve uygulama yerinde döküntü de yaygın gözlenmiştir. Alkole dayanıksızlık (alkollü bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veya deri iritasyonu) yaygındır.

Hastalarda folikülit, akne ve herpes virüs enfeksiyonları riski yüksek olabilir.

Tedaviyle olan ilişkisinden şüphelenilen yan etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır. Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem/organ sınıfı	Çok yaygın $> 1/10$	Yaygın $> 1/100,$ $< 1/10$	Yaygın olmayan $> 1/1000,$ $< 1/100$	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
---------------------	---------------------	-------------------------------	---	--

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Spesifik etyolojiden bağımsız olarak, aşağıdakileri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan deri enfeksiyonları: <ul style="list-style-type: none"> - <i>Egzema herpeticum</i> - Folikülit - <i>Herpes simpleks</i> - Herpes virüsü enfeksiyonu - Kaposi'nin variselliform döküntüsü * 		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Alkole dayanıksızlık (alkollü bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veya deri iritasyonu)		

Sistem/organ sınıfı	Çok yaygın > 1/10	Yaygın >1/100, <1/10	Yaygın olmayan >1/1000, <1/100	Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)
---------------------	-------------------	----------------------	--------------------------------	--

Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi, disestezi (hiperestezi, yanma hissi).		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı	Akne*	Rosacea*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	-Uygulama bölgesinde yanma, - Uygulama bölgesinde kaşıntı	-Uygulama bölgesinde sıcaklık, -Uygulama bölgesinde eritem, -Uygulama bölgesinde acı - Uygulama bölgesinde iritasyon -Uygulama bölgesinde parestezi -Uygulama bölgesinde döküntü		Uygulama bölgesi ödemi *
Laboratuvar bulguları				İlaç seviyesi yükselmiştir * (Bkz Bölüm 4.4)

*Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir. İdame tedavisi Orta ve şiddetli atopik dermatitli yetişkinlerde ve çocuklarda idame tedavisinin uygulandığı (haftada iki kez tedavi) çalışma süresince aşağıdaki yan etkilere kontrol grubundan daha fazla rastlanmıştır:

Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Impetigo (çocuklarda % 7.7) ve enfeksiyon (çocuklarda % 6.4 ve yetişkinlerde % 6.3).
Pazarlama sonrası deneyim:

Takrolimus pomad kullanan hastalarda, deri altı ve diğer lenfoma çeşitlerini içeren malignite ve deri kanseri vakaları rapor edilmiştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Topikal uygulama sonrasında doz aşımı gerçekleşmesi mümkün değildir.

Oral yoldan uygulanması durumunda genel destekleyici önlemlerin alınması uygun olabilir. Bunlar yaşamsal belirtilerin izlenmesini ve klinik durumun gözlenmesini içerebilir. Pomadın yapısı nedeniyle, kusturma ve gastrik lavaj önerilmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik ilaçlar, ATC kodu: D11AH01

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Takrolimusun atopik dermatitteki etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Aşağıdakilerin gözlenmesine rağmen, bu gözlemlerin atopik dermatitteki klinik anlamı bilinmemektedir.

Takrolimus, spesifik bir sitoplazmik immunofilin (FKBP12) bağlanarak, T hücrelerindeki kalsiyuma bağımlı sinyal transdüksiyon yollarını inhibe eder ve böylece IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ve GM-CSF, TNF- α ve IFN- γ gibi diğer sitokinlerin transkripsiyon ve sentezini önler. Takrolimus, normal insan derisinden izole edilen Langerhans hücrelerinde, T hücrelerine yönelik stimülatör etkiyi *in vitro* olarak azaltmıştır. Takrolimusun deri mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerden enflamatuvar mediyatör salıverilmesini inhibe ettiği de gösterilmiştir.

Hayvanlarda takrolimus pomad uygulaması insan atopik dermatitini taklit eden deneysel ve spontan dermatit modellerinde enflamatuvar yanıtları baskılamıştır. Takrolimus pomad hayvanlarda deri kalınlığında azalmaya ve deri atrofisine neden olmamıştır.

Atopik dermatitli hastalarda, takrolimus pomad tedavisi sırasında deri lezyonlarında iyileşme ile birlikte Langerhans hücrelerindeki Fc reseptörü ekspresyonunda azalma ve bu hücrelerin T hücrelerine yönelik hiperstimulatuvar etkinliklerinde azalma gözlenmiştir. Takrolimus pomad insanlardaki kollajen sentezini etkilemez.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Takrolimusun etkililiği ve güvenliliği, Faz I'den Faz III'e uzananklinik çalışmalarda takrolimus pomad ile tedavi edilen 18500'den fazla hastada değerlendirilmiştir. 6 büyük çalışmanın verileri aşağıda sunulmaktadır.

6 aylık çok merkezli, çift-kör, randomize bir çalışmada, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan yetişkinlere, günde iki kez %0.1 takrolimus pomad uygulanmıştır ve topikal kortikosteroid bazlı

bir rejim ile karşılaştırılmıştır.%0.1 takrolimus grubundaki yanıt oranı (%71.6) 3 ayda topikal kortikosteroid bazlı tedavi grubundakinden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (%50.8, p<0.001). 6. aydaki yanıt oranları 3. aydakilere benzer bulunmuştur.

Çalışma süresince her iki tedavi grubunda da laboratuvar değerlerinde veya hayati bulgularda klinik olarak ilişkili bir değişiklik olmamıştır.

İkinci çalışmada orta ila şiddetli atopik dermatiti olan 2 ila 15 yaşındaki çocuklar üç hafta boyunca günde iki kez %0.03 takrolimus pomad, %0.1 takrolimus pomad veya %1 hidrokortizon asetat pomad kullanmışlardır. Bu çok merkezli, çift-kör, randomize çalışmanın sonuçları %0.03 ve %0.1 takrolimus pomadın, %1 hidrokortizon asetat pomad'dan anlamlı olarak daha etkin (p<0.001, her ikisi için) olduğunu göstermiştir.

Çalışma süresince her iki tedavi grubunda da laboratuvar değerlerinde ve hayati bulgularda klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Üçüncü çok merkezli çift-kör randomize çalışmanın amacı, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan çocuklarda günde bir kez veya iki kez uygulanan %0.03'lük takrolimus pomadın etkililiği ve güvenliliğinin, günde iki kez uygulanan %1 hidrokortizon asetata göre 3 haftada değerlendirilmesi olmuştur.

Günde iki kez hidrokortizon asetat pomad ile karşılaştırıldığında, günde bir ve günde iki kez %0.03 takrolimus pomad ile istatistiksel olarak anlamlı daha çok iyileşme gözlenmiştir (her ikisi için p<0.001). %0.03 takrolimus pomad ile günde iki kez tedavi, günde bir kez uygulamadan daha etkili olmuştur. Çalışma süresince her iki tedavi grubunda da laboratuvar değerlerinde ve hayati bulgularda klinik olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Açık etiketli, uzun dönem güvenlilik çalışması olan dördüncü çalışmada, 300 hasta en az üç yıl boyunca, 79 hasta da en az 42 ay boyunca tedavi almak üzere yaklaşık 800 hasta (≥ 2 yaş) dört yıl süreyle aralıklı veya sürekli olarak %0.1 takrolimus pomad kullanmışlardır. Başlangıçtaki EASI skorunda ve etkilenen vücut alanlarındaki değişiklikler baz alındığında, yaşlarına bakılmaksızın birbirini izleyen tüm zaman noktalarında tüm hastaların atopik dermatitlerinde iyileşme görülmüştür. Ayrıca, klinik çalışma süresi boyunca etkililiğinin kaybına ilişkin bir kanıt gözlenmemiştir. Çalışma ilerledikçe yan etkilerin sıklığı, yaşlarından bağımsız olarak tüm hastalar için azalma eğilimi göstermiştir. Rapor edilen en yaygın üç yan etki, grip benzeri belirtiler (üşütme, nezle, influenza, üst solunum yolu enfeksiyonu vs.), kaşıntı ve deri yanması olmuştur. Kısa süreli çalışmalarda ve/veya önceki çalışmalarda bildirilmemiş yan etkiler, bu uzun süreli çalışmada gözlemlenmemiştir.

Takrolimus pomadın hafif ila şiddetli atopik dermatitin idame tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği, yetişkin (≥ 16 yaş) ve pediyatrik hastalarda (2-15 yaş) yürütülen 524 hastanın katıldığı iki Faz III çok merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da aktif hastalığı bulunan hastalar, etkilenmiş lezyonların takrolimus pomad ile günde iki kez tedavi edildiği süre boyunca, 6. haftaya kadar önceden belirlenmiş iyileşme skoruna (Araştırmacının Global Değerlendirmesi [AGD] ≤ 2 , örn. tamamen veya çoğunlukla temizlenmiş ya da hafif etkilenmiş) ulaşana kadar açık etiketli periyoda (AEP) girmişlerdir.

Daha sonra hastalar, maksimum 12 aya kadar çift-kör hastalık kontrol periyoduna (ÇKP) girmişlerdir. Hastalar, Pazartesi ve Perşembe haftada iki kez günde bir kere takrolimus pomad (yetişkinler %0.1; çocuklar %0.03) ya da taşıyıcı madde almak üzere randomize edilmiştir.

Hastalığın şiddetlenmesi durumunda, hastalar AGD skoru ≤ 2 'ye dönene kadar en fazla 6 hafta boyunca günde iki kez açık etiketli takrolimus pomad ile tedavi edilmiştir.

İki çalışmada da primer sonlanım noktası; ÇKP boyunca alevlenmenin ilk gününde AGD'si 35 (örn. orta, şiddetli ve çok şiddetli hastalık) olan ve 7 günden fazla tedavi gerektiren şiddetlenme olarak tanımlanan "önemli terapötik müdahale" gerektiren hastalık şiddetlenme sayısıdır. Her iki çalışmada da, hafif ila şiddetli atopik dermatit hastalarında, primer ve sekonder sonlanım noktası açısından, haftada iki kez 12 ay ve üzerinde uygulanan takrolimus tedavisi anlamlı bir yarar sağlamıştır ($p < 0.001$). Orta ila şiddetli atopik dermatitli hastalardan oluşan havuzlanmış popülasyon alt analizinde, bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kalmaya devam etmiştir. Önceden rapor edilmemiş hiç bir yan etki bu çalışmalarda gözlenmemiştir.

Yedi aylık, çift-kör, randomize paralel grup bir çalışma, orta derece ila şiddetli atopik dermatiti olan 2-11 yaş arasındaki pediyatrik hasta grubunda yürütülmüştür. Bir koldaki hastalara, 3 hafta boyunca günde iki kez, daha sonrasında ise temizlenme gerçekleşene kadar günde bir kez Protopic %0.03 pomad ($n = 121$) uygulanmıştır. Karşılaştırma kolunda ise, hastalar 2 hafta boyunca günde iki kere, baş ve boyun için %1 hidrokortizon asetat pomad (HA) ile ve gövde ile kol ve bacaklar için %0.1 hidrokortizon butirat pomad ($n = 111$) ile tedavi edilmiş, sonrasında tüm etkilenen bölgeler için günde iki kere HA uygulanmıştır. Bu süre boyunca, tüm hastalar ve kontrol kolundaki gönüllüler ($n = 44$) *Neisseria meningitidis* serogrup C'ye karşı proteinle konjuge aşı ile temel bir aşılama ve yeniden aşılama almışlardır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, aşılama verilen yanıt oranıdır ve bu oran 5. hafta vizitinde serum bakterisidal antikor (SBA) titresi ≥ 8 olan hasta sayısı yüzdesi ile tanımlanmıştır. 5. haftadaki yanıt oranı analizi tedavi grupları arasındaki eşitliği göstermiştir (hidrokortizon %98.3, takrolimus pomad %95.4; 7-11 yaş: her iki kolda da %100). Kontrol grubundaki sonuçlar benzerdir.

Aşılama karşı verilen birincil yanıt etkilenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Klinik veriler topikal uygulama sonrasında sistemik dolaşımdaki takrolimus konsantrasyonlarının düşük olduğunu ve ölçülebildiğinde de geçici olduğunu göstermiştir.

Emilim

Sağlıklı insan çalışmalarından elde edilen veriler, bir kez veya tekrarlanan topikal takrolimus pomad uygulaması sonrasında takrolimusun sistemik emiliminin az veya hiç olmadığını göstermektedir.

Bir kez veya tekrarlanan takrolimus pomad (%0.03-%0.1) ile tedavi edilen atopik dermatitli hastaların (yetişkin veya çocuk) ve takrolimus pomad (%0.03) ile tedavi edilen 5 aydan daha büyük bebeklerin çoğunluğunda, kan konsantrasyonları 1.0 ng/ml'nin altında olmuştur. 1.0 ng/ml'yi aşan kan konsantrasyonları saptansa da geçici olmuştur. Sistemik emilim tedavi edilen alanların genişlemesiyle artmaktadır. Fakat, deri iyileştikçe, emilen topikal takrolimus miktarı ve oranı azalır. Vücudunun ortalama %50'si tedavi edilen yetişkin ve çocuk hastalarda, takrolimusun sistemik emilimi (yani EAA), oral immünoşüpresif dozlar uygulanan böbrek ve

karaciğer transplantasyonu hastalarında gözlenenenden yaklaşık 30 kat daha azdır. Sistemik etkilerin gözleendiği en düşük takrolimus kan konsantrasyonları bilinmemektedir.

Takrolimus pomad ile uzun süre (1 yıla kadar) tedavi edilen hastalarda (yetişkin ve çocuk) takrolimusun sistemik birikimine dair kanıt bulunmamaktadır.

Dağılım

Takrolimus pomadın sistemik emilimi düşük olduğundan, takrolimusun plazma proteinlerine yüksek oranda (>98.8) bağlanmasının klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir.

Takrolimus pomadın topikal uygulaması sonrasında, takrolimus seçici olarak deriye dağılır ve sistemik dolaşıma en az seviyede geçer.

Biyotransformasyon

Takrolimusun insan derisi tarafından metabolize edildiği saptanmamıştır. Sistemik takrolimus yaygın olarak karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir.

Eliminasyon

İntravenöz olarak uygulandığında takrolimusun klirens hızının düşük olduğu gösterilmiştir. Ortalama toplam vücut klirensi yaklaşık 2.25 L/saat'tir. Sistemik takrolimusun hepatik klirensi şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda veya CYP3A4'ün güçlü inhibitörü olan ilaçlarla eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda azalabilir.

Pomadın tekrarlanan topikal uygulaması sonrasında takrolimusun ortalama yarılanma ömrü yetişkinlerde 75 saat, çocuklarda 65 saat olarak belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Topikal uygulamadan sonra, takrolimusun farmakokinetiği yetişkinlerde raporlananlara benzerdir ve minimal düzeyde sistemik maruziyet söz konusu olup, akümülyasyon durumu mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans

Takrolimus pomadın veya taşıyıcı pomadın sıçanlar, tavşanlar ve domuzcuklara (micropig) tekrarlanan topikal uygulaması eritem, ödem ve papüller gibi hafif dermal değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir. Takrolimus ile sıçanların uzun süreli topikal tedavisi sistemik toksisiteye yol açmış ve böbrekler, pankreas, gözler ve sinir sisteminde değişikliklere neden olmuştur. Bu değişikliklerin nedeni, kemirgenlerde takrolimusun transdermal emiliminin yüksek olması nedeniyle takrolimusun sistemik dolaşımında artmasıdır. Dişi domuzcukların ağırlığındaki hafif artış yüksek pomad konsantrasyonlarında (%3) gözlenen tek sistemik değişiklik olmuştur. Tavşanların özellikle takrolimusun intravenöz uygulamasına duyarlı olduğu gösterilmiş ve geri dönüşümlü kardiyotoksik etkiler gözlenmiştir.

Mutajenite

In vitro ve *in vivo* testler takrolimusun genotoksik potansiyelini göstermemektedir.

Karsinojenite

Farelerdeki (18 ay) ve sıçanlardaki (24 ay) sistemik karsinojenisite çalışmaları takrolimusun karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermiştir.

Farelerde %0.1 pomad ile yapılan 24 aylık fotokarsinojenisite çalışmasında deri tümörü gözlenmemiştir. Aynı çalışmada, sistemik emilimin yüksekliği ile bağlantılı olarak lenfoma sıklığının arttığı saptanmıştır.

Bir fotokarsinojenisite çalışmasında tüysüz albino fareler kronik olarak takrolimus pomad ve UV ışınlama ile tedavi edilmişlerdir. Takrolimus pomad ile tedavi edilen hayvanlarda deri tümörü (skuamöz hücreli karsinoma) gelişme süresinde azalma ve tümör sayısında artış gözlenmiştir. Takrolimusun bu etkisinin sistemik immünoşüpresyona mı yoksa lokal bir etkiye mi bağlı olduğu belli değildir. Uzun süreli takrolimus pomad kullanımı ile birlikte lokal immünoşüpresyon olasılığı bilinmediğinden, insanlar için risk tamamen göz ardı edilemez.

Üreme toksisitesi

Gebe sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo/fetal toksisite yalnızca anlamlı toksisiteye neden olan dozlarda gözlemlenmiştir. Takrolimusun yüksek dozlarda deri altı uygulamasında erkek sıçanlarda sperm işlevlerinde azalma görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz yumuşak parafin
Sıvı parafin
Propilen karbonat
Beyaz balmumu
Sert parafin

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Vidalı beyaz propilen kapaklı, iç duvarı düşük yoğunluktaki polietilen ile kaplı lamine tüp.
Ambalaj büyüklüğü: 30 g

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LEO Pharma İlaç Ticaret A.Ş., Barbaros Mahallesi, Halk Caddesi, Palladium Ofis ve Residence Binası, No: 8/A, Kat: 2-3, 34746, Ataşehir, İstanbul/Türkiye

Tel: 0216 663 60 64

Faks: 0216 663 61 00

8. RUHSAT NUMARASI

2016/758

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.10.2016 Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ