Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/431/protopic-yuzde-0-03-30-gr-pomad
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/D11AH01

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROTOPIC % 0.03 pomad

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 g PROTOPIC %0.03 pomad, 0.3 mg takrolimusa eşdeğer miktarda takrolimus monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

İçeriğinde bulunan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgi için *Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.*

3. FARMASÖTİK FORM

Pomad

Beyaz ila hafif sarı renkte pomad.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Topikal kortikosteroidler gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya tolere edemeyen erişkinlerdeki orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir. Topikal kortikosteroidler gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen çocuklardaki (2 yaş ve üzeri) orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir.

Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad ile tedavinin 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 idame tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

PROTOPIC kısa süreli ve uzun süreli aralıklı tedavide kullanılmalıdır. Tedavi sürekli olmamalıdır.

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

Tedavi:

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.

İdame Tedavisi:

Günde iki kez uygulanan takrolimus pomad tedavisine 6. haftaya kadar yanıt veren (tamamen veya çoğunlukla temizlenmiş lezyonlar veya hafifçe etkilenmiş) hastalar idame tedavisi için uygundur.

PROTOPIC, alevlenmenin devam etmesini önlemek amacıyla atopik dermatitten olumlu etkilenmiş bölgeye haftada iki kez günde bir kere (örn. Pazartesi ve Perşembe) olmak üzere uygulanmalıdır. Uygulamalar arasında 2-3 gün PROTOPIC tedavisi uygulanmamalıdır.

Erişkin hastalar (16 yaş ve üzeri) PROTOPIC %0.1 pomad, çocuklar (2 yaş ve üzeri) ise daha düşük doz olan PROTOPIC %0.03 pomad kullanmalıdır.

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

Doktor tarafından 12 ay sonra hastanın durumu incelenmeli ve 12 ayın üzerindeki idame tedavisine ait güvenlilik verilerinin olmadığı durumlarda idame tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir. Çocuklarda bu inceleme, tedaviye devam etmenin gerekliliğini araştırmak ve hastalığın seyrini değerlendirmek amacıyla, tedaviye ara verilmesini de içermelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye, üç haftaya kadar günde iki kez şeklinde başlanmalıdır. Daha sonrasında uygulama sıklığı lezyonlar temizlenene kadar günde bir kereye düşürülmelidir *(Bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)*.
Genellikle tedavi başlangıcından itibaren bir hafta içerisinde iyileşme gözlenir. Eğer iki haftalık tedaviden sonra iyileşmeye dair hiçbir işaret gözlenmezse, başka tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

PROTOPIC pomad derinin tamamen veya çoğunlukla etkilenmiş alanlarına ince bir tabaka halinde uygulanmalıdır. PROTOPIC pomad muköz membranlar hariç; yüz, boyun ve fleksör yüzeyler dahil, vücudun herhangi bir bölgesine uygulanabilir. PROTOPIC pomad, üstü kapatılarak uygulanmamalıdır *(Bkz. 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)*.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel bir uygulama bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon (2 yaş ve üzeri):

PROTOPIC pomad kullanımı, 2 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir.

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

Erişkinler (16 yaş ve üzeri):

Erişkin hastalar (16 yaş ve üzeri) PROTOPIC %0.1 pomad kullanmalıdır.

PROTOPIC'in iki farklı dozu bulunmaktadır; PROTOPIC %0.03 pomad ve PROTOPIC %0.1 pomad. 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.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Genel olarak makrolidlere, takrolimusa 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 immünosüpresyona neden olan bir tedavi gören hastalarda PROTOPIC kullanılmamalıdır.

PROTOPIC pomad ile tedavinin çocuklarda, özellikle de küçük çocuklarda, bağışıklık sisteminin gelişimi üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir ve bu yaş grubuna ilaç reçete edilirken bu durum dikkate alınmalıdır (*Bkz. 4.1 Terapötik Endikasyonlar*).

PROTOPIC pomad kullanımı sırasında, derinin güneş ışığına maruz kalması en aza indirilmeli ve solaryumdan, UVB veya psoralenler ile kombine UVA tedavisinden (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 deriyi yumuşatıcı merhemler uygulanmamalıdır. Diğer topikal preparatlarla eş zamanlı kullanımı

değerlendirilmemiştir. Sistemik steroidler veya immünosüpresif 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 temizlenmelidir. Atopik dermatitli hastalar yüzeysel deri enfeksiyonlarına yatkındırlar. PROTOPIC tedavisiyle bağlantılı olarak herpes virüsü enfeksiyonları (*herpes simplex* dermatiti *[eczema herpeticum], herpes simplex* [uçuk], Kaposi'nin *varicella*-benzeri erüpsiyonu) riski artabilmektedir. Bu enfeksiyonların varlığında PROTOPIC kullanımına bağlı risklerin ve yararların dengesi değerlendirilmelidir.

Uzun süreli (örn. birkaç yıl) tedavide (muhtemelen enfeksiyonlarla veya deri altı malignitelerle sonuçlanan) lokal immunosüpresyon potansiyeli bilinmemektedir (*Bkz. 5.1 Farmakodinamik Özellikler).*

PROTOPIC bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus etkin maddesini içerir. Transplantasyon hastalarında kalsinörin inhibitörlerinin sistemik uygulamasını takiben yoğun immünosüpresyonun uzatılmış sistemik dağılımının lenfoma ve deri malignite gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir. Takrolimus pomad kullanan hastalarda deri altı ve diğer lemfoma 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 geçmektedir. İmmunosüpresif 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 etiyolojisi araştırılmalıdır. Lenfadenopati etiyolojisinin 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, 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 hastalarda ilaç dikkatle kullanılmalıdır (*Bakınız 5.2 Farmakokinetik Özellikler).*

Netherton Sendromu gibi genetik epidermal bariyer defektleri olan hastalarda, takrolimusun sistemik emiliminin kalıcı olarak artma potansiyeli bulunduğu için, bu hastalarda PROTOPIC pomad kullanımı önerilmez. Genelleşmiş eritrodermasıolan hastalarda PROTOPIC güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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 olarak mevcut 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 mümkün 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.

Aşılama ve PROTOPIC pomad uygulaması arasındaki olası bir etkileşim araştırılmamıştır. Aşılama,başarısızlık olasılığı nedeniyle, tedaviye başlamadan önce veya PROTOPIC'in son uygulaması ile 14 günlük bir ara bırakılarak yapılmalıdır. Canlılığı azaltılmış aşılama durumunda, bu dönem 28 güne uzatılmalı veya alternatif aşıların kullanımı düşünülmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir *(Bkz. 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri)*. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

PROTOPIC'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

PROTOPIC pomad 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 az olduğunu göstermesine rağmen, PROTOPIC pomad ile tedavi sırasında emzirme önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir *(Bkz. 5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri)*. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerine herhangi bir çalışma yapılmamıştır. 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 virüsü enfeksiyonları riski yüksek olabilir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: Herpes virüsü enfeksiyonları (*herpes simplex* dermatiti *[eczema herpeticum], herpes simplex* [uçuk], Kaposi'nin *varicella*-benzeri erupsiyonu).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Alkole dayanıksızlık (alkollü bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veya deri iritasyonu)

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Parestezi, disestezi (hiperestezi, yanma hissi).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Folikülit, kaşıntı
Yaygın olmayan: Akne

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Uygulama bölgesinde yanma, uygulama bölgesinde kaşıntı
Yaygın: Uygulama bölgesinde sıcaklık, uygulama bölgesinde eritem, uygulama bölgesinde acı, uygulama bölgesinde iritasyon, uygulama bölgesinde parestezi, uygulama bölgesinde döküntü

<u>Aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası deneyim süresince rapor edilmiştir:</u>

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Rosacea

Orta ve şiddetli atopik dermatitli erişkinlerde 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 erişkinlerde % 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).*

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 dermatolojikler, ATC kodu: D11AX14

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 immunofiline (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-αve 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 salımını inhibe ettiği de gösterilmiştir.

Hayvanlarda takrolimus pomad insan atopik dermatitini taklit eden deneysel ve spontan dermatit modellerinde enflamatuvar yanıtlarını 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 kolajen sentezini etkilemez.

Hastalar üzerindeki klinik çalışmalardan sonuçlar

Takrolimusun etkinliği ve güvenliliği, Faz I-Faz III klinik 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 erişkinlere, günde iki kez %0.1 takrolimus pomad uygulanmıştır ve topikal kortikosteroid bazlı bir rejim ile karşılaştırılmıştır (gövde ve el ve ayaklar üzerinde %0.1 hidrokortizon bütirat, yüz ve boyun üzerinde %1 hidrokortizon asetat). Primer sonlanım noktası; başlangıç ila 3 ay arasında mEASI'da (modifiye Egzama Alanı ve Şiddet İndeksi) en az %60 düzelmesi olan hastaların oranı olarak tanımlanan 3. aydaki yanıt oranıdır. %0.1 takrolimus grubundaki yanıt oranı (%71.6) topikal kortikosteroid bazlı tedavi grubundakinden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (%50.8, p<0.001; Tablo 1). 6. aydaki yanıt oranları 3. aydakilere benzerdir.

Tablo 1 3. ayda etkinlik

	Topikal kortikosteroid rejimi * (N=485)	%0.1 Takrolimus (N=487)
mEASI'daki iyileşmede ≥%60 yanıt oranı (Primer sonlanım noktası) **	%50.8	%71.6
Hekimin Global Değerlendirmesinde ≥%90 iyileşme	%28.5	%47.7

* Topikal kortikosteroid rejimi= Gövde ve el ve ayaklar üzerinde %0.1 hidrokortizon bütirat, yüz ve boyun üzerinde %1 hidrokortizon asetat.

** Daha yüksek değerler= Daha fazla iyileşme.

Çoğu yan etkinin sıklığı ve yapısı her iki tedavi grubunda da benzer olmuştur. Deri yanması, *herpes simplex*, alkole dayanıksızlık (alkol alımından sonra yüzde kızarma veya deri hassasiyeti), deride karıncalanma, hiperestezi, akne ve fungal dermatit takrolimus tedavi grubunda daha sık ortaya çıkmıştır. 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. Primer sonlanım noktası tedavi süresince ortalaması alınmış başlangıç yüzdesi olarak mEASI'nın eğri altındaki alanıdır (EAA). 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 (Tablo 2).

Tablo 2 3. haftada etkinlik

	Hidrokortizon asetat %1 (N=185)	Takrolimus %0.03 (N=189)	Takrolimus %0.1 (N=186)
Başlangıç ortalama EAA'nın yüzdesi olarak medyan mEASI (Primer sonlanım noktası) *	%64.0	%44.8	%39.8
Hekimin Global Değerlendirmesinde ≥%90 iyileşme	%15.7	%38.5	%48.4

* Daha düşük değerler= Daha fazla iyileşme.

Lokal deri yanmasının sıklığı takrolimus tedavi gruplarında, hidrokortizon grubundakinden daha fazla olmuştur. Kaşıntı takrolimus gruplarında zamanla azalmış, ancak hidrokortizon

grubunda azalmamıştır. 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 etkinliği ve güvenliliğinin, günde iki kez uygulanan %1 hidrokortizon asetata göre değerlendirilmesi olmuştur. Tedavinin süresi üç haftaya kadar sürmüştür.

Tablo 3: 3. haftada etkinlik

	Hidrokortizon asetat %1 Günde iki kez (N=207)	Takrolimus %0.03 Günde bir kez (N=207)	Takrolimus %0.03 Günde iki kez (N=210)
Medyan mEASI Yüzde Azalması (Primer sonlanım noktası) *	%47.2	%70.0	%78.7
Hekimin Global Değerlendirmesinde ≥%90 iyileşme	%13.6	%27.8	%36.7

* Daha yüksek değerler= Daha fazla iyileşme.

Primer sonlanım noktası tedavinin başlangıcından sonuna kadar mEASI'deki düşüş yüzdesi olarak tanımlanmıştır. 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 (Tablo 3). Lokal deri yanması sıklığı, takrolimus tedavi gruplarında hidrokortizon grubunda olduğundan daha yüksek 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 etkinliğin 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 etkinliği ve güvenliliği, benzer tasarıma sahip, biri erişkin hastalarda (≥16 yaş) ve diğeri 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

(erişkinler %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 3-5 (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. Orta ila şiddetli atopik dermatitli hastalardan oluşan toplu popülasyon alt analizinde, bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kalmaya devam etmiştir (Tablo 4). Önceden rapor edilmemiş hiç bir yan etki bu çalışmalarda gözlenmemiştir.

Tablo 4 Etkinlik (Orta ila şiddetli alt popülasyon)

	Erişkinler, ≥16		Çocuklar, 2-15 yaş	
	Takrolimus %0.1 Haftada iki kez (N=80)	Taşıyıcı madde Haftada iki kez (N=73)	Takrolimus %0.03 Haftada iki kez (N=78)	Taşıyıcı madde Haftada iki kez (N=75)
Risk anındaki zamana göre uyarlanmış, önemli müdahale gerektiren hastalık şiddetlenmelerinin medyan sayısı (Hastalık şiddetlenmesi olmaksızın önemli müdahale gerektiren hastaların %'si)	1.0 (%48.8)	5.3 (%17.8)	1.0 (%46.2)	2.9 (% 21.3)
Önemli müdahale gerektiren ilk hastalık şiddetlenmesine kadarki medyan süre	142 gün	15 gün	217 gün	36 gün
Risk anındaki zamana göre uyarlanmış hastalık şiddetlenmelerinin medyan sayısı (Hastalık şiddetlenmesi olmayan hastaların %'si)	1.0 (%42.5)	6.8 (%12.3)	1.5 (%41.0)	3.5 (%14.7)
İlk hastalık şiddetlenmesine kadar geçen medyan süre	123 gün	14 gün	146 gün	17 gün
Hastalık şiddetlenmesi için uygulanan tedavi günlerinin ortalama yüzdesi	16.1 (23.6)	39.0 (27.8)	16.9 (22.1)	29.9 (26.8)

HŞ: hastalığın şiddetlenmesi

P<0.001 primer ve anahtar sekonder sonlanım noktaları takrolimus pomad % 0.1 (erişkinler) ve % 0.03 (çocuklar) lehine

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 (erişkin 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 alanlarının genişlemesiyle artmaktadır. Fakat, deri iyileştikçe, emilen topikal takrolimus miktarı ve oranı azalır. Vücudunun ortalama %50'si tedavi edilen erişkin ve çocuk hastalarda, takrolimusun sistemik emilimi (yani EAA), oral immünosüpresif dozlar uygulanan böbrek ve karaciğer transplantasyonu hastalarında gözlenenden yaklaşık 30 kat daha azdır. Sistemik etkilerin gözlendiği en düşük takrolimus kan derişimleri bilinmemektedir.

Takrolimus pomad ile uzun süre (1 yıla kadar) tedavi edilen hastalarda (erişkin 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 erişkinlerde 75 saat, çocuklarda 65 saat olarak belirlenmiştir.

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 dolaşımda 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 immünosüpresyona mı yoksa lokal bir etkiye mi bağlı olduğu belli değildir. Uzun süreli takrolimus pomad kullanımı ile birlikte lokal immünosüpresyon 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

Geçerli değildir.

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
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Tekstilkent Koza Plaza
A Blok Kat: 16 No: 60
34235 Esenler, İstanbul
Tel : 0212 440 08 00
Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

16.06.2009 – 128/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.06.2009
Ruhsat yenileme tarihi: 29.05.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

14 Aralık 2010