

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Protopic 0,1% maść

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g produktu leczniczego Protopic 0,1% maść zawiera 1,0 mg takrolimusu w postaci takrolimusu jednowodnego (0,1%).

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 Protopic 0,1% maść jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży (16 lat i powyżej).

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.

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 częstotliwością 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 Protopic powinno być zapoczątkowane przez lekarzy z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Protopic dostępny jest w dwóch mocach, Protopic 0,03% maść i Protopic 0,1% maść.

Dawkowanie

Leczenie fazy ostrej

Maść Protopic może być stosowana w leczeniu krótkotrwałym lub długotrwałym leczeniu przerywanym. Nie należy stosować produktu w sposób ciągły długotrwałe.

Leczenie maścią Protopic należy rozpocząć, gdy wystąpią pierwsze przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby. Maść Protopic 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 Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę i kontynuować do czasu ustąpienia zmian. Jeżeli objawy choroby powrócą, należy ponownie rozpocząć leczenie stosując Protopic 0,1% maść dwa razy na dobę. Jeżeli pozwala na to stan kliniczny, należy podjąć próbę zmniejszenia częstości nanoszenia maści lub zastosować produkt o mniejszej mocy - Protopic 0,03% maść.

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.

Osoby starsze

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

Populacja dzieci i młodzieży

U dzieci w wieku od 2 do 16 lat należy stosować wyłącznie produkt Protopic 0,03% maść. Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic 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 (w wieku 16 lat i powyżej) powinni stosować produkt Protopic 0,1% maść. Maść Protopic, aby zapobiec zaostrzeniu 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.

Po 12 miesiącach leczenia lekarz powinien ocenić stan pacjenta i zdecydować, czy kontynuować leczenie podtrzymujące pomimo braku danych o bezpieczeństwie leczenia podtrzymującego, prowadzonego dłużej niż przez 12 miesięcy.

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

Osoby starsze

Nie przeprowadzono określonych badań u osób starszych (patrz powyżej „Leczenie fazy ostrej”).

Populacja dzieci i młodzieży

U dzieci w wieku od 2 do 16 lat należy stosować wyłącznie produkt Protopic 0,03% maść. Do czasu uzyskania dalszych danych, nie należy stosować maści Protopic u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Cienką warstwę maści Protopic należy nanieść na chorobowo zmienioną lub zazwyczaj zmienioną powierzchnię skóry. Maść Protopic można stosować na każdą część ciała, w tym na twarz, szyję oraz na zgięcia, z wyjątkiem błon śluzowych. Maści Protopic 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 Protopic 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 Protopic 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 lub skórną chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi. Te choroby skóry mogą zwiększyć wchłanianie takrolimusu. W leczeniu tych chorób skóry nie zaleca się również stosowania takrolimusu doustnie. W przypadku występowania powyższych chorób, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zwiększonego stężenia takrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas długotrwałego stosowania maści Protopic u pacjentów z rozległymi zmianami chorobowymi skóry, zwłaszcza u dzieci (patrz punkt 4.2).

Pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież powinni w czasie leczenia maścią Protopic pozostawać pod stałą kontrolą, w celu oceny odpowiedzi na leczenie i konieczności kontynuacji leczenia. Po 12 miesiącach ocena ta powinna uwzględniać wstrzymanie leczenia maścią Protopic u dzieci (patrz punkt 4.2).

Zdolność do miejscowego działania immunosupresyjnego (z możliwością pojawienia się zakażeń lub nowotworów skóry) w czasie długotrwałego leczenia (tj. latami) pozostaje nieznana (patrz punkt 5.1). Protopic 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, którzy stosują maść zawierającą takrolimus obserwowano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka skóry (np. chłoniak z limfocytów T) i inne rodzaje chłoniaków oraz raki skóry (patrz punkt 4.8). Maści Protopic nie należy stosować u pacjentów z wrodzonym lub nabytym upośledzeniem odporności lub pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi.

U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych maścią Protopic nie stwierdzono znaczącego układowego stężenia takrolimusu.

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. Chorzy po przeszczepach poddawani leczeniu immunosupresyjnemu (np. takrolimus stosowany ogólnie) narażeni są na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaka. Dlatego też pacjenci otrzymujący produkt Protopic, u których wystąpiło powiększenie węzłów chłonnych, powinni pozostawać pod kontrolą w celu upewnienia się, że zmiany węzłów chłonnych całkowicie ustąpiły. Powiększenie węzłów chłonnych występujące w

chwili zapoczątkowania leczenia powinno być zbadane i monitorowane. W przypadku utrzymywania się powiększenia węzłów chłonnych należy wyjaśnić jego etiologię. Jeśli brak pewności co do etiologii powiększenia węzłów chłonnych lub wystąpiła ostra mononukleozą zakaźną, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Protopic.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa maści Protopic w leczeniu atopowego zapalenia skóry z towarzyszącym zakażeniem. Przed rozpoczęciem stosowania maści Protopic należy zlikwidować zakażenie w miejscu leczenia. Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry wykazują skłonność do powierzchniowych zakażeń skóry. Leczenie maścią Protopic może się wiązać 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 maści Protopic.

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

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

Stosowanie maści Protopic 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 przy równoczesnym podawaniu znanych inhibitorów CYP3A4 (np. erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol i diltiazem) u pacjentów z uogólnioną chorobą i (lub) erythrodermią.

Populacja dzieci i młodzieży

U dzieci w wieku 2–11 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

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

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 Protopic nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Maść Protopic nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, około 50% pacjentów doświadczyło różnego rodzaju reakcji 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 częstą reakcją niepożądaną. Uczucie ciepła, 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100$, $< 1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$	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 <i>Herpes simplex</i> ,		zakażenie oka wirusem opryszczki*

		zakażenie wywołane wirusami <i>Herpes</i> , wysiew ospopodobny Kaposiego*		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		nietolerancja alkoholu (wypieki 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	pieczenie 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				zwiększone stężenie leku* (patrz punkt 4.4)

*Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu

U pacjentów stosujących maść zawierającą takrolimus zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka skóry (np. chłoniak z limfocytów T) i wystąpienie innego rodzaju chłoniaków oraz raka skóry (patrz punkt 4.4).

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 zdarzenia 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).

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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. Z uwagi na charakter podłoża maści nie zaleca się prowokowania wymiotów lub płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AH01

Mechanizm działania i rezultat działania farmakodynamicznego

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 .

In 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 produktu Protopic oceniono u ponad 18 500 pacjentów leczonych takrolimusem w badaniach klinicznych fazy I do III. Poniżej przedstawiono wyniki sześciu dużych badań klinicznych.

W sześciomiesięcznym, wielośrodowym, podwójnie ślepy, randomizowanym badaniu klinicznym stosowano 0,1% takrolimus maść 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). Pierwszorzędnym 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 0,1% takrolimus (71,6%) była znamienne 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 0,1% (N=487)
Częstość odpowiedzi, poprawa mEASI o \geq 60% (pierwszorzędowy punkt końcowy)§§	50,8%	71,6%
Poprawa \geq 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 objawów niepożądanych były podobne w obydwóch grupach. Pieczenie skóry, opryszczka zwykła, nietolerancja alkoholu (wypieki 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 0,03% maść z takrolimusem, 0,1% maść z takrolimusem 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 0,03% i 0,1% 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=485)	Takrolimus 0,03% (N=189)	Takrolimus 0,1% (N=186)
Mediana mEASI jako procent wyjściowej wartości średniej AUC (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	64,0%	44,8%	39,8%
Poprawa \geq 90 % w ogólnej ocenie lekarza	15,7%	38,5%	48,4%

§ mniejsze wartości = większa poprawa

Częstość występowania 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 0,03% maści z takrolimusem 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% (N=207)	Takrolimus 0,03% (N=207)	Takrolimus 0,1% (N=210)
Mediana procentu zmniejszenia mEASI (pierwszorzędowy punkt końcowy)§	47,2%	70,0%	78,7%
Poprawa \geq 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 znamioną statystycznie poprawę wykazano dla maści takrolimus 0,03%, stosowanej raz i dwa razy na dobę ($p < 0,001$ dla obu), w porównaniu do octanu hydrokortyzonu stosowanego dwa razy na dobę. Stosowanie maści takrolimus 0,03% dwa razy na dobę było bardziej skuteczne aniżeli stosowanie raz dziennie (Tabela 3). Występowanie miejscowego 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 \geq 2 lat) otrzymywało 0,1% maść z takrolimusem 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 zdarzeń 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 pieczenie 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 (\geq 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 \leq 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 0,1%, u dzieci o mocy 0,03%), 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 \leq 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,

przewodzonych 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 pierwszorzędnego 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 0,1% dwa razy w tygodniu (N=80)	Podłoże maści dwa razy w tygodniu (N=73)	Takrolimus 0,03% 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 0,1% (dorośli) i 0,03% (dzieci) dla pierwszorzędnego i kluczowego drugorzędowego punktu końcowego

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 Protopic 0,03% maść (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. Pierwszorzędnym 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 takrolimus 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 zastosowaniu takrolimusu w postaci maści ekspozycja układowa na takrolimus jest niewielka lub nie występuje. U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (dorośli i dzieci), leczonych jednorazowym lub wielokrotnym zastosowaniem takrolimusu w maści (0,03 - 0,1%) oraz u niemowląt powyżej 5. miesiąca leczonych takrolimusem w maści (0,03%), stężenie we krwi wynosiło $< 1,0$ ng/ml. Stężenia 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 produktu Protopic 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.

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 takrolimus, takrolimus w sposób swoisty przechodzi 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 równocześnie leczonych silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4.

Po wielokrotnym miejscowym zastosowaniu maści średni okres półtrwania takrolimusu oceniono na 75 godzin u dorosłych i 65 godzin u dzieci.

Populacja dzieci i młodzieży

Farmakokinetyka takrolimusu po podaniu na skórę jest podobna do farmakokinetyki odnotowanej u dorosłych, z minimalną ekspozycją układową 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, obejmującej zmiany w nerkach, trzustce, oczach i układzie nerwowym. Zmiany 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 przy wysokich stężeniach maści (3%). Wykazano, że króliki były szczególnie wrażliwe na dożylną podanie takrolimusu. Obserwowano u nich odwracalne efekty kardi toksyczne.

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 użyciem 0,1% maści, nie obserwowano nowotworów skóry. W tym samym badaniu obserwowano zwiększoną częstość przypadków chłoniaków, związaną ze znacznym narażeniem układowym.

W badaniach fotorakotwórczości takrolimusu w postaci maści podawano przewlekle białym bezwłosym myszom równocześnie z naświetlaniem promieniowaniem UV. Zwierzęta, którym podawano takrolimusu w maści wykazywały statystycznie istotne skrócenie czasu do wystąpienia nowotworu skóry (rak płaskokomórkowy) i wzrost liczby nowotworów. 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 takrolimusu 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 szczurów samców 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

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba laminowana z warstwą wewnętrzną z polietylenu o niskiej gęstości, zaopatrzona w nakrętkę polipropylenową.

Wielkość opakowań: 10 g, 30 g i 60 g. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

LEO Pharma A/S
Industriparken 55
2750 Ballerup
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/02/201/003
EU/1/02/201/004
EU/1/02/201/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/02/2002
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20/11/2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.