

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atezyrix 1 mg/g mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden g přípravku Atezyrix obsahuje monohydrát takrolimu, který odpovídá 1 mg takrolimu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Bílá až lehce nažloutlá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Atezyrix je indikován k léčbě dospělých a dospívajících ve věku 16 let a starších.

Léčba vzplanutí

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid u dospělých a dospívajících, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu, jako jsou lokální kortikosteroidy, nebo kteří tuto léčbu netolerují.

Udržovací léčba

Léčba středně těžkých až těžkých atopických dermatitid k prevenci vzplanutí a k prodloužení období bez vzplanutí u pacientů s vysokou frekvencí exacerbací (tj. 4krát ročně nebo více), kteří reagovali nejpozději do 6 týdnů na léčbu takrolimem v masti dvakrát denně (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Atezyrix má zahajovat pouze lékař se zkušeností s diagnostikou a léčbou atopické dermatitidy.

Dávkování

Léčba vzplanutí

Tento léčivý přípravek lze používat ke krátkodobé nebo přerušované dlouhodobé léčbě. Dlouhodobá léčba nemá být kontinuální.

Léčba přípravkem Atezyrix má být zahájena při prvním výskytu známek a příznaků. Každá postižená oblast kůže má být léčena přípravkem Atezyrix, dokud léze nevymizí zcela, téměř nebo nejsou mírně ovlivněny. Poté se u pacientů považuje za vhodné přejít na udržovací léčbu (viz níže). Při prvních známkách recidivy (vzplanutí) příznaků onemocnění má být léčba znovu zahájena.

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Léčba přípravkem Atezyrix má být zahájena dvakrát denně a má pokračovat až do vymizení lézí. Jestliže se příznaky opět objeví, má být léčba mastí přípravku Atezyrix dvakrát denně znovu zahájena. Pokud to klinický stav dovolí, je vhodné zkusit snížení frekvence nanášení masti nebo použít nižší sílu masti obsahující takrolimus 0,3 mg/g, která je dostupná na trhu.

Zlepšení lze obvykle pozorovat v průběhu prvního týdne léčby. Pokud se známky zlepšení neobjeví po dvou týdnech léčby, je třeba uvažovat o jiném způsobu terapie.

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími pacienty. Klinická zkušenost u této populace pacientů nicméně neprokázala nutnost jakékoli úpravy dávky.

Pediatrická populace

Přípravek Atezyrix není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 16 let.

Děti ve věku od 2 do 16 let mají používat pouze mast obsahující takrolimus o síle 0,3 mg/g.

Mast s takrolimem se nemá používat u dětí ve věku do 2 let, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Udržovací léčba

Pro udržovací léčbu jsou vhodní pacienti, kteří na podávání takrolimu v masti dvakrát denně reagují nejpozději do 6 týdnů (léze vymizí zcela, téměř nebo jsou ovlivněny mírně).

Dospělí a dospívající (16 let a starší)

Dospělí a dospívající pacienti (16 let a starší) mají používat přípravek Atezyrix jednou za den dvakrát týdně (např. v pondělí a ve čtvrtek) na oblasti obvykle postižené atopickou dermatitidou, aby se zabránilo vzplanutí. Mezi jednotlivými aplikacemi mají zůstat 2 až 3 dny bez léčby mastí přípravku Atezyrix.

Vzhledem k tomu, že údaje o bezpečnosti udržovací léčby delší než 12 měsíců nejsou k dispozici, má ošetřující lékař po 12 měsících léčby posoudit stav pacienta a rozhodnout, zda v udržovací terapii pokračovat.

Pokud se znovu objeví známky vzplanutí, je třeba opět zahájit léčbu dvakrát denně (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Starší pacienti

Nebyly provedeny žádné specifické studie se staršími pacienty (viz bod Léčba vzplanutí výše).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost takrolimu v dávce 1 mg/g u dětí mladších 16 let nebyly stanoveny.

Způsob podání

Mast přípravku Atezyrix je třeba nanášet v tenké vrstvě na postižené nebo obvykle postižené oblasti kůže. Přípravek Atezyrix může být aplikován na jakoukoli část těla včetně obličeje, krku a oblasti flexur, s výjimkou sliznic. Mast přípravku Atezyrix nemá být aplikována pod okluzi, protože tento způsob podání nebyl u pacientů studován (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na makrolidy obecně nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vystavení kůže slunečnímu světlu má být sníženo na minimum. Během používání přípravku Atezyrix se mají pacienti vyhnout používání ultrafialového (UV) světla v soláriu a léčbě pomocí UVB anebo UVA v kombinaci s psoraleny (PUVA) (viz bod 5.3). Lékaři mají seznámit pacienty s vhodnými metodami ochrany proti slunečnímu záření, jako jsou například minimalizace času stráveného na slunci, používání vhodných prostředků ochraňujících před slunečním zářením a chránění kůže vhodným oblečením. Přípravek Atezyrix nemá být aplikován na léze, které jsou považovány za potenciálně maligní nebo premaligní. Jakoukoli nově vzniklou změnu stávajícího obrazu ekzému v léčené oblasti má zkontrolovat lékař.

Používání masti obsahující takrolimus se nedoporučuje u pacientů s defektem kožní bariéry, jako je např. Nethertonův syndrom, lamelární ichtyóza, generalizovaná erytrodermie, gangrenózní pyodermie nebo kožní projevy reakce štěpu proti hostiteli. Tato kožní onemocnění mohou zvyšovat systémovou absorpci takrolimu. Během postmarketingového sledování byly u těchto stavů hlášeny případy zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Mast s takrolimem nemá být podávána pacientům s vrozeným nebo získaným imunitním deficitem nebo pacientům podstupujícím léčbu způsobující imunosupresi.

Pediatrická populace

S opatrností je třeba postupovat, pokud je přípravek Atezyrix aplikován dlouhodobě na velké plochy kůže, zvláště u dětí (viz bod 4.2). Pacienti, zvláště pediatričtí, mají být během léčby mastí s takrolimem pravidelně monitorováni z hlediska reakce na léčbu a nutnosti pokračování v léčbě. Po 12 měsících má být do vyhodnocení u pediatrických pacientů zahrnuto přerušení léčby přípravkem Atezyrix (viz bod 4.2).

Přípravek Atezyrix obsahuje léčivou látku takrolimus, inhibitor kalcineurinu. Dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání kalcineurinových inhibitorů byla u transplantovaných pacientů spojena se zvýšeným rizikem rozvoje lymfomů a kožních malignit. U pacientů s atopickou dermatitidou léčených mastí s takrolimem nebyly nalezeny významné systémové hladiny takrolimu a role lokální imunosuprese není známa. Na základě výsledků dlouhodobých studií a zkušeností nebyla potvrzena spojitost mezi léčbou mastí s takrolimem a rozvojem malignit, definitivní závěry však nelze stanovit. Doporučuje se používat mast obsahující takrolimus v nejnižší síle a nejnižší frekvenci po co nejkratší nezbytnou dobu podle posouzení lékaře v rámci vyhodnocení klinického stavu (viz bod 4.2).

V klinických studiích byla méně často (0,8 %) hlášena lymfadenopatie. Většina těchto případů byla ve vztahu k infekcím (kůže, respirační trakt, zuby) a vymizela po vhodné antibiotické léčbě. Lymfadenopatie přítomná na počátku terapie má být vyšetřena a sledována. Pokud by lymfadenopatie přetrvávala, je třeba zjistit její etiologii. Pokud není etiologie lymfadenopatie jasná, anebo při akutní infekční mononukleóze, je třeba zvážit ukončení podávání masti s takrolimem. Pacienty, u nichž se během léčby rozvine lymfadenopatie, je třeba sledovat, aby se ověřilo, že lymfadenopatie vymizela.

Pacienti s atopickou dermatitidou jsou predisponováni k povrchovým kožním infekcím. Účinnost a bezpečnost masti s takrolimem při léčbě klinicky infikované atopické dermatitidy nebyly hodnoceny. Před zahájením léčby přípravkem Atezyrix je třeba odstranit klinické infekce v ošetřovaných místech. Léčba mastí s takrolimem je spojena se zvýšeným rizikem folikulitidy a herpetických virových infekcí (herpes simplex dermatitis [eczema herpeticum], herpes simplex [herpes labialis], Kaposiho varicelliformní erupce) (viz bod 4.8). V případě přítomnosti těchto infekcí je třeba zvážit poměr rizik a přínosů spojených s používáním přípravku Atezyrix.

Emoliencia nemají být nanášena na ošetřovanou plochu do 2 hodin po aplikaci přípravku Atezyrix. Současné používání jiných lokálních přípravků nebylo hodnoceno. Nejsou rovněž žádné zkušenosti se současným užíváním systémových steroidů a imunosupresivních látek.

Je třeba dbát opatrnosti, aby se mast nedostala do kontaktu se sliznicemi a s očima. Pokud se náhodně dostane do těchto oblastí, je třeba ji důkladně otřít a/nebo vypláchnout vodou.

Používání masti s takrolimem pod okluzemi nebylo u pacientů studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

Jako u všech lokálních léčivých přípravků si mají pacienti po aplikaci umýt ruce, pokud postižené oblasti nejsou na rukou.

Takrolimus je z velké míry metabolizován v játrech, ačkoliv je po lokální léčbě jeho koncentrace v krvi nízká, má být mast používána u pacientů s jaterním selháním opatrně (viz bod 5.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné formální studie interakcí lokálních léčiv s mastí obsahující takrolimus.

Takrolimus není v lidské kůži metabolizován. Nemá tedy žádný potenciál k perkutánním interakcím, které by mohly ovlivnit metabolismus takrolimu.

Systémově dostupný takrolimus je metabolizován pomocí jaterního cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Po lokální aplikaci masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká ($< 1,0$ ng/ml) a je nepravděpodobné, že by byla ovlivněna současným podáváním látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4. Nicméně možnost interakcí nemůže být vyloučena, a proto má být současné systémové podávání látek, o nichž je známo, že jsou inhibitory CYP3A4 (např. erythromycinu, itraconazolu, ketokonazolu a diltiazemu) prováděno opatrně u pacientů s rozsáhlým a/nebo s erytrodermickým onemocněním.

Pediatrická populace

Byla provedena studie interakcí s protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C na dětech ve věku 2–11 let. Nebyl pozorován žádný vliv na okamžitou odpověď na vakcinaci, na vytvoření imunitní paměti či na humorální a buňkami zprostředkovanou imunitu (viz bod 5.1).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání takrolimu v masti těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po systémovém podávání (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek Atezyrix lze v těhotenství použít pouze tehdy, když je to nezbytně nutné.

Kojení

U lidí se ukázalo, že po systémovém podávání se takrolimus vylučuje do mateřského mléka. I když klinické údaje svědčí o tom, že systémová expozice po aplikaci takrolimu v masti je nízká, kojení v průběhu léčby přípravkem Atezyrix se nedoporučuje.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o fertilitě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Atezyrix nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích přibližně 50 % pacientů vykazovalo nějaký druh nežádoucího účinku podráždění kůže v místě aplikace. Pocity pálení a pruritus byly velmi časté, obvykle mírné až středně závažné, a obvykle vymizely v průběhu jednoho týdne po zahájení léčby. Erytém byl častým nežádoucím účinkem podráždění kůže. Často byl pozorován také pocit tepla, bolest, parestezie a vyrážka v místě aplikace. Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje anebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje) byla častá. U pacientů může být zvýšené riziko folikulitidy, akné a herpetických virových infekcí.

Nežádoucí účinky s možným vztahem k léčbě jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Jejich frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté ≥ 1/10	Časté ≥ 1/100 až < 1/10	Méně časté ≥ 1/1 000 až < 1/100	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)
Infekce a infestace		Lokální infekce kůže bez ohledu na specifickou etiologii, mimo jiné: eczema herpeticum, folikulitida, herpes simplex, herpetická virová infekce, Kaposiho varicelliformní erupce*		Herpetická infekce oka*
Poruchy metabolismu a výživy		Intolerance alkoholu (zčervenání obličeje nebo podráždění kůže po požití alkoholického nápoje)		
Poruchy nervového systému		Parestezie a dysestezie (hyperstezie, pocit pálení)		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Pruritus	Akné*	Rosacea (růžovka)*, lentigo*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pálení v místě aplikace, pruritus v místě aplikace	Pocit tepla v místě aplikace, erytém v místě aplikace, bolest v místě aplikace, podráždění v místě aplikace, parestezie v místě aplikace, vyrážka v místě aplikace		Edém v místě aplikace*
Vyšetření				Zvýšená hladina léku* (viz bod 4.4)

*Nežádoucí účinky byly hlášeny během postmarketingového sledování.

Udržovací léčba

Ve studii hodnotící udržovací léčbu (podávání dvakrát týdně) u dospělých a dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou byly s frekvencí vyšší než v kontrolní skupině zaznamenány tyto nežádoucí účinky: impetigo v místě aplikace (7,7 % u dětí) a infekce v místě aplikace (6,4 % u dětí a 6,3 % u dospělých).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48

4.9 Předávkování

Předávkování po lokální aplikaci je nepravděpodobné.

Pokud je masť spolknuta, doporučují se obecná podpůrná opatření. Ta mohou zahrnovat monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu. Vzhledem k povaze vehikula masti se nedoporučuje vyvolání zvracení ani výplach žaludku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky; Látky k terapii dermatitidy, kromě kortikosteroidů, ATC kód: D11AH01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Mechanismus účinku takrolimu u atopické dermatitidy není zcela jasný. Přestože byly pozorovány následující jevy, klinický význam níže uvedených pozorování u atopické dermatitidy není znám.

Vazbou na specifický cytoplazmatický imunofilin (FKBP12) inhibuje takrolimus kalcium-dependentní dráhy transdukce signálu v T buňkách, a tím brání transkripci a syntéze IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a jiných cytokinů, jako například GM-CSF, TNF- α a IFN- γ .

In vitro takrolimus snižoval v Langerhansových buňkách izolovaných z normální lidské kůže stimulační aktivitu vůči T buňkám. Bylo rovněž prokázáno, že takrolimus inhibuje uvolňování mediátorů zánětu ze žírných buněk kůže, bazofilů a eozinofilů.

U zvířat takrolimus ve formě masti potlačil zánětlivé reakce u modelů experimentální a spontánní dermatitidy, které se podobaly atopické dermatidě u člověka. Takrolimus ve formě masti nesnižoval tloušťku kůže a nevyvolával atrofii kůže u zvířat.

U pacientů s atopickou dermatidou bylo zlepšení kožních lézí v průběhu léčby mastí obsahující takrolimus spojeno se sníženou expresí Fc receptorů na Langerhansových buňkách a s redukcí jejich hyperstimulační aktivity vůči T buňkám. U lidí masť obsahující takrolimus neovlivňuje syntézu kolagenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost takrolimu byly hodnoceny u více než 18 500 pacientů léčených mastí s takrolimem v klinických studiích fáze I až fáze III. Výsledky šesti velkých studií jsou zde uvedeny.

V šestiměsíční multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované studii byla dospělým se středně těžkou až těžkou atopickou dermatidou podávána masť s takrolimem o síle 1 mg/g dvakrát denně a porovnána s lokálním kortikosteroidním režimem (0,1% hydrokortison-butyrate na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk). Primární cílový parametr byla míra odpovědi ve 3. měsíci definovaná jako podíl pacientů s nejméně 60% zlepšením v mEASI (modified Eczema Area and Severity Index) mezi počátkem a 3. měsícem. Míra odpovědi u skupiny, která byla léčena takrolimem o síle 1 mg/g (71,6 %), byla signifikantně vyšší než u skupiny, která byla léčena lokálními kortikosteroidy (50,8 %; $p < 0,001$; tabulka 1). Míra odpovědi v 6. měsíci byla srovnatelná s výsledky ve 3. měsíci.

Tabulka 1: Účinnost ve 3. měsíci

	Lokální kortikosteroidní režim§ (n=485)	Takrolimus 1 mg/g (n=487)
Míra odpovědi $\geq 60\%$ zlepšení v mEASI (primární cílový parametr)§§	50,8 %	71,6 %
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	28,5 %	47,7 %

§ Lokální kortikosteroidní režim = 0,1% hydrokortison-butyrát na trup a končetiny, 1% hydrokortison-acetát na obličej a krk

§§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt a druh většiny nežádoucích účinků byl podobný u obou léčených skupin. Pálení kůže, herpes simplex, intolerance alkoholu (zrudnutí obličeje nebo citlivost kůže po požití alkoholu), brnění kůže, hyperestezie, akné a mykotická dermatitida se objevily častěji u skupiny léčené takrolimem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních parametrů nebo životních známek u léčených skupin.

Ve druhé klinické studii, byly děti a dospívající ve věku od 2 do 15 let se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou, které byly léčeny dvakrát denně po dobu 3 týdnů mastí s takrolimem o síle 0,3 mg/g, mastí s takrolimem o síle 1 mg/g, nebo 1% mastí s hydrokortison-acetátem. Primární cílový parametr byla plocha pod křivkou (AUC) u mEASI jako procenta počátku vypočítaného průměrem během léčebného období. Výsledky této multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované studie ukázaly, že mast s takrolimem o síle 0,3 mg/g a 1 mg/g je signifikantně účinnější ($p < 0,001$ pro obě skupiny) než mast s 1% hydrokortison-acetátem (tabulka 2).

Tabulka 2: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% (n = 185)	Takrolimus 0,3 mg/g (n = 189)	Takrolimus 1 mg/g (n = 186)
Medián mEASI jako průměrná hodnota AUC procentuálního vyjádření výchozí hodnoty (primární cílový parametr)§	64,0 %	44,8 %	39,8 %
Zlepšení $\geq 90\%$ v globálním lékařském hodnocení	15,7 %	38,5 %	48,4 %

§ nižší hodnoty = větší zlepšení

Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupiny léčené takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Výskyt pruritu se časem snížil u skupiny léčené takrolimem, ale nikoliv u skupiny léčené hydrokortisonem. Během klinické studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Účelem třetí multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované studie bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti masti s takrolimem o síle 0,3 mg/g aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve vztahu k aplikaci 1% masti s hydrokortison-acetátem dvakrát denně u dětí se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. Délka léčby byla až tři týdny.

Tabulka 3: Účinnost ve 3. týdnu

	Hydrokortison-acetát 1% dvakrát denně (n=207)	Takrolimus 0,3 mg/g jedenkrát denně (n=207)	Takrolimus 0,3 mg/g dvakrát denně (n=210)
Procentuální snížení mediánu mEASI (primární cílový parametr)§	47,2 %	70,0 %	78,7 %
Zlepšení ≥ 90 % v globálním lékařském hodnocení	13,6 %	27,8 %	36,7 %

§ vyšší hodnoty = větší zlepšení

Primární cílový parametr byl definován jako procentuální snížení mEASI od počátku až do konce léčby. Statisticky signifikantně větší zlepšení bylo prokázáno po podání masti s takrolimem o síle 0,3 mg/g aplikované jedenkrát nebo dvakrát denně ve srovnání s podáním masti s hydrokortison-acetátem dvakrát denně ($p < 0,001$ pro obě masti). Léčba masti s takrolimem o síle 0,3 mg/g dvakrát denně byla účinnější než při aplikaci jedenkrát denně (tabulka 3). Výskyt lokálního pálení kůže byl vyšší u skupin léčených takrolimem než u skupiny léčené hydrokortisonem. Během studie nebyly žádné klinicky relevantní změny laboratorních hodnot nebo životních známek u žádné léčené skupiny.

Ve čtvrté studii bylo přibližně 800 pacientů (ve věku ≥ 2 let), kteří dostávali mast s takrolimem o síle 1 mg/g střídavě nebo kontinuálně v otevřené, dlouhodobé bezpečnostní studii po dobu až 4 let, 300 pacientů, kteří byli léčeni nejméně po dobu 3 let, a 79 pacientů léčených po dobu minimálně 42 měsíců. Na základě změn oproti počáteční hodnotě v EASI skóre a zasažené oblasti povrchu těla způsobil u pacientů bez ohledu na věk zlepšení jejich atopické dermatitidy ve všech následujících časových bodech. Kromě toho nebyly během klinické studie prokázány žádné ztráty účinnosti. Celkový výskyt nežádoucích účinků měl klesající tendenci v průběhu studie u všech pacientů nezávisle na věku. Jako tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly hlášeny příznaky podobající se chřipce (nachlazení, rýma, chřipka, infekce horních cest dýchacích atd.), pruritus a pálení kůže. V této dlouhodobé studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které nebyly hlášeny v krátkodobých a/nebo předchozích studiích.

Účinnost a bezpečnost masti s takrolimem v udržovací léčbě mírné až těžké atopické dermatitidy byly hodnoceny u 524 pacientů ve dvou multicentrických klinických studiích fáze III s podobným designem. Jedna studie probíhala u dospělých pacientů (≥ 16 let) a druhá u pediatrických pacientů (2–15 let). V obou studiích vstoupili pacienti s aktivní formou onemocnění do otevřené fáze hodnocení v délce maximálně 6 týdnů, během které byly postižené léze léčeny mastí s takrolimem dvakrát denně, dokud zlepšení nedosáhlo předdefinovaného skóre (IGA [Investigator's Global Assessment] ≤ 2 , tj. vymizení úplné, vymizení téměř úplné nebo mírná forma onemocnění). Potom pacienti pokračovali dvojité zaslepenou fází v délce až 12 měsíců, během které bylo onemocnění kontrolováno (disease control period – DCP). Pacienti byli randomizováni a dostávali buď mast s takrolimem (1 mg/g dospělí; 0,3 mg/g děti), nebo vehikulum jedenkrát denně dvakrát v týdnu v pondělí a ve čtvrtek. Pokud se objevila exacerbace onemocnění, pacienti byli léčeni v otevřené fázi mastí s takrolimem dvakrát denně po dobu maximálně 6 týdnů, dokud se IGA skóre nevrátilo na ≤ 2 .

Primární cílový parametr v obou studiích byl počet exacerbací onemocnění vyžadujících „podstatnou terapeutickou intervenci“ během DCP, definovanou jako exacerbaci s IGA 3–5 (tj. středně těžké, těžké a velmi těžké onemocnění) v první den vzplanutí, a vyžadujících léčbu v délce více než 7 dnů. Obě studie prokázaly významný přínos z hlediska primárního a hlavních sekundárních cílových parametrů při léčbě takrolimem v masti dvakrát týdně po dobu 12 měsíců ve smíšené populaci pacientů s mírnou až těžkou atopickou dermatitidou. Tyto rozdíly zůstaly statisticky významné i při subanalýze smíšené populace pacientů se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou (tabulka 4). V těchto studiích nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky, které nebyly hlášeny již dříve.

Tabulka 4: Účinnost (dílčí populace se středně těžkým až těžkým onemocněním)

	Dospělí ≥ 16 let		Děti 2–15 let	
	Takrolimus 1 mg/g dvakrát týdně, (n=80)	Vehikulum dvakrát týdně, (n=73)	Takrolimus 0,3 mg/g dvakrát týdně, (n=78)	Vehikulum dvakrát týdně, (n=75)
Medián počtu DE vyžadujících podstatnou intervenci upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez DE vyžadující podstatnou intervenci)	1,0 (48,8 %)	5,3 (17,8 %)	1,0 (46,2 %)	2,9 (21,3 %)
Medián doby do první DE vyžadující podstatnou intervenci	142 dnů	15 dnů	217 dnů	36 dnů
Medián počtu DE upravený vzhledem k délce rizikového období (% pacientů bez jakýchkoli DE období)	1,0 (42,5 %)	6,8 (12,3 %)	1,5 (41,0 %)	3,5 (14,7 %)
Medián doby do první DE	123 dnů	14 dnů	146 dnů	17 dnů
Průměrný (SD) procentuální podíl dnů léčby DE exacerbací	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

DE (disease exacerbation): exacerbace onemocnění

$p < 0,001$ ve prospěch masti s takrolimem 1 mg/g (dospělí) a masti s takrolimem 0,3 mg/g (děti) pro primární a hlavní sekundární cílové parametry

Byla provedena sedmiměsíční, dvojitě zaslepená, paralelní, randomizovaná studie s pediatrickými pacienty (2–11 let) se středně těžkou až těžkou atopickou dermatitidou. V jednom rameni byla pacientům aplikována mast s takrolimem 0,3 mg/g ($n = 121$) dvakrát denně po dobu 3 týdnů a pak jedenkrát denně až do vymizení léze. Ve srovnávacím rameni byla pacientům aplikována 1% mast s hydrokortison-acetátem (HA) na hlavu a krk a 0,1% mast s hydrokortison-butyratem na trup a končetiny ($n=111$) dvakrát denně po dobu 2 týdnů a pak HA dvakrát denně na všechny postižené oblasti. V průběhu tohoto období byla u všech pacientů a kontrolních subjektů ($n=44$) provedena primární imunizace a přeočkování protein-konjugovanou vakcínou proti *Neisseria meningitidis* sérotypu C.

Primárním cílovým parametrem této studie byla míra odpovědi na vakcinaci, definovaná jako procentuální podíl pacientů s titrem sérových baktericidních protilátek (SBA) ≥ 8 při návštěvě v týdnu 5. Analýza míry odpovědi v týdnu 5 vykazovala ekvivalenci mezi léčenými skupinami (hydrokortison 98,3 %, mast s takrolimem 95,4 %; ve věku 7–11 let: 100 % v obou ramenech). Výsledky v kontrolní skupině byly obdobné. Primární odpověď na vakcinaci nebyla ovlivněna.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klinické údaje ukázaly, že po lokální aplikaci je koncentrace takrolimu v systémové cirkulaci nízká, a pokud je vůbec měřitelná, pak je přechodná.

Absorpce

Údaje zjištěné u zdravých lidských subjektů po jednorázové i opakované lokální aplikaci masti obsahující takrolimus ukazují, že systémová expozice takrolimu je malá anebo vůbec žádná.

Cílové minimální koncentrace pro systémovou imunosupresi při perorálním podávání takrolimu transplantovaným pacientům jsou 5–20 ng/ml. Většina pacientů s atopickou dermatitidou (dospělých i dětí), kteří byli léčeni jednorázovým anebo opakovaným nanášením masti obsahující takrolimus (0,3–1 mg/g%), a kojenců od 5 měsíců věku léčených mastí s takrolimem (0,3 mg/g) měla krevní koncentrace < 1,0 ng/ml. Pokud byly zjištěny hladiny vyšší než 1,0 ng/ml, pak byly přechodné. Čím větší plochy jsou léčeny, tím vyšší je i systémová expozice. Nicméně, jak rozsah, tak rychlost lokální absorpce takrolimu se v průběhu hojení kůže snižuje. Jak u dospělých, tak u dětí, jimž bylo ošetřováno průměrně 50 % povrchu těla, byla systémová expozice (tj. AUC) takrolimu z masti přibližně 30krát nižší než ta, se kterou se setkáváme po perorálním podávání imunosupresivních dávek u pacientů po transplantaci ledvin a jater. Nejnižší koncentrace takrolimu v krvi, při které lze pozorovat systémové účinky, není známa.

U pacientů (dospělých i dětí) léčených mastí obsahující takrolimus po delší období (až do jednoho roku) nebyla prokázána systémová akumulace takrolimu.

Distribuce

Při použití masti obsahující takrolimus je systémová expozice nízká. Vysoká schopnost takrolimu vázat se na plazmatické bílkoviny (> 98,8 %) není pokládána za klinicky relevantní.

Po lokální aplikaci masti s takrolimem, takrolimus selektivně proniká do kůže; jeho difuze do systémové cirkulace je minimální.

Biotransformace

Metabolismus takrolimu v lidské kůži není zjištěný. Systémově dostupný takrolimus je extenzivně metabolizován v játrech za pomoci CYP3A4.

Eliminace

Bylo prokázáno, že při intravenózním podávání má takrolimus nízkou rychlost clearance. Průměrná celková tělesná clearance je přibližně 2,25 l/hod. Jaterní clearance systémově dostupného takrolimu může být snížena u subjektů s těžkou poruchou funkce jater nebo u subjektů současně užívajících léky, které jsou potentními inhibitory CYP3A4.

Po opakované lokální aplikaci masti byl průměrný poločas takrolimu odhadnut na 75 hodin u dospělých a 65 hodin u dětí.

Pediatrická populace

Farmakokinetika takrolimu po lokální aplikaci je podobná jako farmakokinetika hlášená u dospělých, s minimální systémovou expozicí a bez prokázané akumulace (viz výše).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakované aplikaci a lokální tolerance

Opakované místní nanášení masti obsahující takrolimus anebo mast'ového vehikula potkanům, králíkům a miniprasatům bylo spojeno s mírnými změnami na kůži, jako např. erytémem, edémem a papulami. Dlouhodobá léčba takrolimem vedla u potkanů k systémové toxicitě včetně změn ledvin, pankreatu, očí a nervového systému. Tyto změny byly způsobeny u hlodavců vysokou systémovou expozicí v důsledku velké transdermální absorpce takrolimu. U samic miniprasat byl o něco nižší přírůstek tělesné hmotnosti jedinou pozorovanou systémovou změnou při vysokých koncentracích masti (3%). Ukázalo

se, že králíci jsou zvláště citliví na intravenózní podávání takrolimu; pozorovány byly reverzibilní kardiotoxické účinky.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* testy neukázaly genotoxický potenciál takrolimu.

Kancerogenita

Studie systémové kancerogenity u myší (18 měsíců) a u potkanů (24 měsíců) neodhalily žádný kancerogenní potenciál takrolimu.

V 24 měsíců trvající studii kožní kancerogenity prováděné u myší s mastí 1 mg/g nebyly pozorovány žádné kožní nádory. V téže studii byl v souvislosti s vysokou systémovou expozicí zjištěn zvýšený výskyt lymfomů.

Při studii fotokancerogenity byly holé bílé myši dlouhodobě léčeny mastí obsahující takrolimus a UV zářením. Zvířata ošetřovaná mastí s takrolimem vykazovala statisticky významné zkrácení doby do rozvoje kožního nádoru (skvamocelulárního karcinomu) a zvýšení počtu těchto nádorů. Tento účinek se vyskytoval při vyšších koncentracích 0,3 % a 1 %. Význam pro člověka není v současné době znám. Není jasné, zda tento účinek takrolimu je následkem systémové imunosuprese nebo lokálního účinku. Vzhledem k tomu, že potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání takrolimu v masti není znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

Reprodukční toxicita

U potkanů a králíků byla pozorována embryonální a fetální toxicita, avšak pouze při dávkách, které způsobovaly signifikantní toxicitu u březích zvířat. Po vysokých subkutánních dávkách takrolimu byla u samců potkana zjištěna snížená funkce spermií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína

Tekutý parafin

Propylen-karbonát

Bílý vosk

Tvrdý parafin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po první otevření: spotřebujte do 6 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Laminovaná tuba s vnitřní vrstvou z HDPE, s hliníkovým uzávěrem a bílým polypropylenovým šroubovacím uzávěrem.

Velikost balení:

1 tuba obsahující 10 g nebo 30 g masti.

Vícečetné balení obsahující 2 tuby, každá po 30 g masti.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.

Ulica Danica 5

48000 Koprivnica

Chorvatsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

46/723/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 9. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 9. 2026