KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
TACROLİN® %0,1 merhem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her 1 g TACROLİN %0,1 merhem, 1,0 mg takrolimusa eşdeğer miktarda takrolimus monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Merhem

Beyaz ila hafif sarı renkte merhem.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
TACROLİN %0,1 merhem, yetişkinlerde, adolesanlarda endikedir. (16 yaş ve üzeri)

Alevlenme tedavisi
Yetişkinlerde ve adolesanlarda (16 yaş ve üzeri)
Topikal kortikosteroidler gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermeyen veya tolere edemeyen yetişkinlerdeki orta ila şiddetli atopik dermatitin tedavisinde endikedir.

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
TACROLİN tedavisi, atopik dermatitin teşhis ve tedavisinde deneyimli olan hekimler tarafından başlatılmalıdır.

TACROLİN'in iki farklı dozu bulunmaktadır: TACROLİN %0,03 merhem ve TACROLİN %0,1 merhem

Pozoloji:
Alevlenme tedavisi

TACROLİN kısa süreli ve aralıklı uzun tedavide kullanılabilir. Tedavi uzun dönemde devamlı olmamalıdır. TACROLİN tedavisine ilk işaretler ve belirtiler görüldüğü zaman başlanmalıdır. Derinin etkilenmiş bölgesi, lezyonlar tamamen veya çoğunlukla temizlenene ya da hafif düzeyde kalana kadar TACROLİN ile tedavi edilmelidir. Ancak bundan sonra, hastalar idame tedavisi için uygun olmaktadır *(Bkz. İdame tedavisi).* Hastalık belirtilerinin nüksettiğine (alevlenme) dair

ilk işaret görüldüğünde, tedaviye yeniden başlanmalıdır.

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

Yetişkinler ve adolesanlar (16 yaş ve üzeri)

Tedaviye günde iki kez TACROLİN %0,1 ile başlanmalıdır ve tedavi lezyon kaybolana dek sürdürülmelidir. Semptomlar yeniden ortaya çıkarsa günde iki kez TACROLİN %0,1 ile tedaviye tekrar başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu izin verirse, uygulama sıklığının azaltılması ya da daha düşük dozdaki TACROLİN %0,03 merheme geçilmesi denenmelidir.

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

İdame tedavisi:

Takrolimus merheminin günde iki kez uygulanmasıyla en fazla 6 haftalık tedaviye yanıt veren (lezyonları tamamen iyileşmiş, belirgin düzelmiş veya hafif düzeyde kalan) hastalar idame tedavisi için uygun kabul edilir.

Yetişkinler ve adolesanlar (16 yaş ve üzeri)

Yetişkin hastalar (16 yaş ve üzeri) TACROLİN %0,1 merhem kullanmalıdır.

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

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

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Topikal takrolimus uygulamasını takiben sistemik maruziyet düşüktür. Bununla birlikte, sistemik dolaşıma geçen takrolimus başlıca karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilmektedir. Bu

nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin spesifik veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon
2 ila 16 yaş arası çocuklarda yalnızca TACROLİN %0,03 merhem kullanılmalıdır.

TACROLİN merhem kullanımı, daha fazla veri mümkün olana kadar 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon
Yaşlı hastalarda, spesifik çalışmalar yürütülmemiştir *(Bkz: Alevlenme tedavisi bölümü)*

4.3 Kontrendikasyonlar

Genel olarak etkin maddeye, makrolidlere 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 TACROLİN kullanılmamalıdır.

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

Tedavi edilen bölgede, daha önceki egzama görünümünden farklı yeni bir değişiklik gelişmesi durumunda, bu durum hekim tarafından değerlendirilmelidir.

TACROLİN merhem uygulandıktan sonraki 2 saat içerisinde aynı alana emoliyentler uygulanmamalıdır. Diğer topikal preparatlarla eş zamanlı kullanımı değerlendirilmemiştir. Sistemik steroidler veya immünosüpresif ilaçlarla eş zamanlı kullanımına ilişkin deneyim yoktur.

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

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

TACROLİN bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus etkin maddesini içerir. Transplantasyon hastalarında kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli sistemik uygulamasını takiben gelişen yoğun immünosüpresyonun lenfoma ve deri malignite gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir. TACROLİN ile tedavi edilen atopik dermatitli hastalarda anlamlı bir sistemik takrolimus seviyesi bulunmamıştır ve lokal immünosupresyonun rolü bilinmemektedir. Uzun süreli çalışmaların ve deneyimlerin sonuçlarına dayanarak, TACROLİN merhem tedavisi ile kanser gelişimi arasında bir bağlantı doğrulanmamıştır, ancak kesin sonuçlar çıkarılamaz. Takrolimus merheminin, hekimin klinik durum değerlendirmesine göre gerekli olan en düşük en düşük konsantrasyonda, en düşük uygulama sıklığında ve en kısa süre için kullanılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Klinik çalışmalarda düşük sıklıkta lenfadenopati bildirilmiştir (%0,8). Bu vakaların çoğunluğu enfeksiyonlara bağlıdır (deri, solunum yolu, diş) ve uygun antibiyotik tedavisiyle geçmiştir. İmmunosüpresif tedavi alan (örn. sistemik takrolimus) transplantasyon hastalarında lenfoma gelişme riski artmaktadır, bundan dolayı TACROLİN 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 TACROLİN'in bırakılması düşünülmelidir.

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

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

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

Netherton Sendromu, lamellar iktiyosis, yaygın eritroderma, piyoderma gangrenozum veya kütanöz Graft Versus Host Hastalığı gibi cilt bariyer defekti olan hastalarda, takrolimus merhem kullanımı tavsiye edilmemektedir. Bu deri hastalıkları, takrolimusun sistemik emilimini arttırabilir. Bu durumlarda, pazarlama sonrası artmış takrolimus kan seviyesi vakaları bildirilmiştir. TACROLİN, doğuştan veya sonradan kazanılmış immün yetmezliği bulunan hastalarda ya da immünosupresyona neden olan bir tedavi uygulanan hastalarda kullanılmamalıdır.

Eğer TACROLİN geniş bir zaman aralığında, derinin büyük bir bölümü etkilenmiş hastalara, özellikle çocuklara, uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır. 12 ay sonra bu değerlendirme, pediatrik hastalarda TACROLİN tedavisinin askıya alınmasını da içermelidir (bkz. bölüm 4.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

TACROLİN ile resmi topikal ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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

Sistemik dolaşımdaki takrolimus, hepatik Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) aracılığıyla metabolize edilir. Takrolimus merhemin, topikal uygulamasından kaynaklanan sistemik emilimi düşüktür (<1,0 ng/ml) ve CYP3A4 inhibitörü olarak bilinen maddelerle eş zamanlı kullanımından etkilenmesi olası değildir. Ancak, etkileşim olasılığı göz ardı edilemez ve yaygın ve/veya eritrodermik hastalığı olan kişilerde, bilinen CYP3A4 inhibitörlerinin (eritromisin, itrakonazol, ketokonazol ve diltiazem gibi) eş zamanlı sistemik uygulaması dikkatle gerçekleştirilmelidir.

Özel populasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Kontrasepsiyonla ilgili veri mevcut değildir.

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

TACROLİN merhem, mutlaka gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Üreme yeteneği / Fertilite
Fertilite üzerine veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %50'sinde yan etki olarak uygulama yerinde bazı deri iritasyonları gözlenmiştir. Çok yaygın gözlenen yanma hissi ve kaşıntı genellikle hafif ila orta

şiddettedir ve tedavinin başlamasından sonraki bir hafta içinde kaybolma eğiliminde olmuştur. Eritem deri iritasyonuna bağlı yaygın gözlenen bir yan etkidir. Sıcaklık hissi, ağrı, parestezi ve uygulama yerinde döküntü de yaygın gözlenmiştir. Alkole dayanıksızlık (alkollü bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veya deri iritasyonu) yaygındır.

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

Tedaviyle olan ilişkisinden şüphelenilen yan etkiler aşağıda sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır. Çok yaygın (≥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).

Sistem/organ sınıfı	**Çok yaygın > 1/10**	**Yaygın** **>1/100, <1/10**	**Yaygın olmayan >1/1000, <1/100**	**Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Spesifik etyolojiden bağımsız olarak, aşağıdakileri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan deri enfeksiyonları: -*Egzema herpeticum* -Folikülit -*Herpes simpleks* -Herpes virüsü enfeksiyonu -Kaposi'nin variselliform döküntüsü *		Oftalmolojik Herpes Enfeksiyon*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Alkole dayanıksızlık (alkollü bir içki içilmesini takiben yüzde kızarma veyaderi iritasyonu)		
Sinir sistemi hastalıkları		Parestezi, disestezi (hiperestezi, yanma hissi).		
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Kaşıntı	Akne*	Rozacea* Lentigo*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	-Uygulama bölgesinde yanma, - Uygulama bölgesinde kaşıntı	-Uygulama bölgesinde sıcaklık -Uygulama bölgesinde eritem, -Uygulama bölgesinde acı -Uygulama bölgesinde iritasyon -Uygulama bölgesinde parestezi -Uygulama bölgesinde döküntü		Uygulama bölgesi ödemi *

Laboratuvar bulguları				İlaç seviyesi yükselmiştir* (Bkz Bölüm 4.4)

*Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir.

İdame tedavisi
Orta ve şiddetli atopik dermatitli yetişkinlerde ve çocuklarda idame tedavisinin uygulandığı (haftada iki kez tedavi) çalışma süresince aşağıdaki yan etkilere kontrol grubundan daha fazla rastlanmıştır:

Uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Impetigo (çocuklarda %7,7) ve enfeksiyon (çocuklarda %6,4 ve yetişkinlerde %6,3).

Pazarlama sonrası deneyim:

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

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Topikal uygulama sonrasında doz aşımı gerçekleşmesi mümkün değildir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kortikosteroidler hariç diğer dermatolojik ilaçlar,
ATC kodu: D11AH01

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

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

Takrolimus, spesifik bir sitoplazmik 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-α ve IFN-γ gibi diğer sitokinlerin transkripsiyon ve sentezini önler. Takrolimus, normal insan derisinden izole edilen Langerhans hücrelerinde, T hücrelerine yönelik stimülatör etkiyi *in vitro* olarak azaltmıştır. Takrolimusun deri mast hücreleri, bazofiller ve eozinofillerden enflamatuvar mediyatör salıverilmesini inhibe ettiği de gösterilmiştir.

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

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

Klinik etkinlik ve güvenlilik:
Takrolimusun etkililiği ve güvenliliği, Faz I'den Faz III'e ulaşan klinik çalışmalarda takrolimus merhem ile tedavi edilen 18.500'den fazla hastada değerlendirilmiştir. 6 büyük çalışmanın verileri aşağıda sunulmaktadır.

6 aylık çok merkezli, çift-kör, randomize bir çalışmada, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan yetişkinlere, günde iki kez %0,1 takrolimus merhem uygulanmıştır ve topikal kortikosteroid bazlı bir rejim ile karşılaştırılmıştır. %0,1 takrolimus grubundaki yanıt oranı (%71,6) 3 ayda topikal kortikosteroid bazlı tedavi grubundakinden anlamlı olarak daha yüksek olmuştur (%50,8, $p<0,001$). 6. aydaki yanıt oranları 3. aydakilere benzer bulunmuştur.

Tablo 1 : 3. ayda etkinlik

	Topikal kortikosteroid rejimi* (N=485)	Takrolimus %0,1 (N=487)
mEASI'de (Birincil Son Nokta) ≥ %60 iyileşme oranına karşılık gelen yanıt oranı **	%50,8	%71,6
Hekimin Genel Değerlendirmesinde ≥ %90 iyileşme	%28,5	%47,7

* Topikal kortikosteroid rejimi = gövde ve ekstremitelerde %0,1 hidrokortizon bütirat, yüz ve boyunda %1 hidrokortizon asetat

** daha yüksek değerler = daha büyük iyileşme

İki tedavi grubunda da çoğu yan etkinin görülme sıklığı ve niteliği benzerdi. Ciltte yanma, herpes simpleks, alkol intolerans (alkol alımından sonra yüz kızarması veya cilt hassasiyeti), ciltte karıncalanma, hiperestezi, akne ve mantar dermatiti takrolimus tedavi grubunda daha sık görüldü. 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 merhem, %0,1 takrolimus merhem veya %1 hidrokortizon asetat

merhem kullanmışlardır. Bu çok merkezli, çift-kör, randomize çalışmanın sonuçları %0,03 ve %0,1 takrolimus merhemin, %1 hidrokortizon asetat merhem'den anlamlı olarak daha etkin ($p<0,001$, her ikisi için) olduğunu göstermiştir (Tablo 2).

Tablo 2: 3. haftadaki etkinlik

	Hidrokortizon asetat %1 (N=185)	Takrolimus %0,03 (N=189)	Takrolimus %0,1 (N=186)
Ortanca mEASI'nin, başlangıç ortalama AUC'sinin yüzdesi olarak (Birincil Son Nokta)*	%64,0	%44,8	%39,8
Hekimlerin Genel Değerlendirmesinde %90'a Varan iyileşme	%15,7	%38,5	%48,4

*Daha düşük değerler = daha büyük iyileşme

Lokal cilt yanması vakaları takrolimus tedavi gruplarında hidrokortizon grubuna göre daha yüksekti. Kaşıntı, takrolimus gruplarında zamanla azaldı ancak hidrokortizon grubunda azalmadı. Klinik çalışma boyunca her iki tedavi grubunda da laboratuvar değerlerinde veya vital bulgularda klinik olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.

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 merhemin etkililiği ve güvenliliğinin, günde iki kez uygulanan %1 hidrokortizon asetata göre 3 haftada değerlendirilmesi olmuştur. Tedavi süresi en fazla üç haftaydı.

Tablo 3: 3. haftadaki 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)
Ortanca mEASI Yüzde Azalması (Birincil Sonuç Noktası)*	%47,2	%70,0	%78,7
Hekimlerin Genel Değerlendirmesinde %90'a Varan iyileşme	%13,6	%27,8	%36,7

*Daha yüksek değerler = daha büyük iyileşme

Birincil sonlanım noktası, tedavi başlangıcından tedavi sonuna kadar mEASI'deki yüzde azalma olarak tanımlandı. Günde iki kez hidrokortizon asetat merhem ile karşılaştırıldığında, günde bir ve günde iki kez %0,03 takrolimus merhem ile istatistiksel olarak anlamlı daha çok iyileşme gözlenmiştir (her ikisi için $p<0,001$). %0,03 takrolimus merhem ile günde iki kez tedavi, günde bir kez uygulamadan daha etkili olmuştur (Tablo 3). Lokal cilt yanması insidansı, takrolimus tedavi gruplarında hidrokortizon grubuna göre daha yüksekti. Çalışma süresince her iki tedavi grubunda da laboratuar 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 merhem 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 etkililiğin 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 merhemin hafif ila şiddetli atopik dermatitin idame tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği, yetişkin (≥16 yaş) ve pediyatrik hastalarda (2-15 yaş) yürütülen 524 hastanın katıldığı iki Faz III çok merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da aktif hastalığı bulunan hastalar, etkilenmiş lezyonların takrolimus merhem 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 merhem (yetişkinler %0,1; çocuklar %0,03) ya da taşıyıcı madde almak üzere randomize edilmiştir. Hastalığın şiddetlenmesi durumunda, hastalar AGD skoru ≤2'ye dönene kadar en fazla 6 hafta boyunca günde iki kez açık etiketli takrolimus merhem 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 aylık dönem boyunca uygulanan takrolimus tedavisi anlamlı bir yarar sağlamıştır (p<0,001). Orta ila şiddetli atopik dermatitli hastalardan oluşan havuzlanmış popülasyon alt analizinde, bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olarak kalmaya devam etmiştir. Önceden rapor edilmemiş hiç bir yan etki bu çalışmalarda gözlenmemiştir.

Tablo 4: Etkinlik (orta ila şiddetli alt popülasyon)

	16 yaş ve üzeri yetişkinler		2-15 yaş arası çocuklar	
	Takrolimus %0,1 Haftada iki kez (N=80)	Taşıyıcı Haftada iki kez (N=73)	Takrolimus 0,03% Haftada iki kez (N=78)	Taşıyıcı Haftada iki kez (N=75)
Risk altında geçirilen süreye göre ayarlanmış, önemli müdahale gerektiren DE'lerin medyan sayısı (% önemli müdahale gerektirmeyen	1,0 (48,8%)	5,3(17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)

DE'si olan hastaların yüzdesi)				
Önemli müdahale gerektiren ilk DE'ye kadar geçen medyan süre	142 gün	15 gün	217 gün	36 gün
Risk altında geçen süreye göre ayarlanmış-DE'lerin medyan sayısı (% herhangi bir DE dönemi olmayan hastaların yüzdesi)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
İlk DE'ye kadar geçen medyan süre	123 gün	14 gün	146 gün	17 gün
DE alevlenme tedavisi uygulanan günlerin ortalama (SD) gün yüzdesi	16,1(23,6)	39,0(27,8)	16,9(22,1)	29,9 (26,8)

DE: hastalık alevlenmesi

Birincil ve temel ikincil sonlanım noktaları açısından, erişkinlerde %0,1 ve çocuklarda %0,03 takrolimus merhem lehine istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Yedi aylık, çift-kör, randomize paralel grup bir çalışma orta derece ila şiddetli atopik dermatiti olan 2-11 yaş arasındaki pediyatrik hasta grubunda yürütülmüştür. Bir koldaki hastalara, 3 hafta boyunca günde iki kez, daha sonrasında ise temizlenme gerçekleşene kadar günde bir kez Takrolimus %0,03 merhem (n= 121) uygulanmıştır. Karşılaştırma kolunda ise, hastalar 2 hafta boyunca günde iki kere, baş ve boyun için %1 hidrokortizon asetat merhem (HA) ile ve gövde ile kol ve bacaklar için %0,1 hidrokortizon butirat merhem (n=111) ile tedavi edilmiş, sonrasında tüm etkilenen bölgeler için günde iki kere HA uygulanmıştır. Bu süre boyunca, tüm hastalar ve kontrol kolundaki gönüllüler (n=44) *Neisseria meningitidis* serogrup C'ye karşı proteinle konjuge aşı ile temel bir aşılama ve yeniden aşılamaya alınmışlardır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, aşılamaya verilen yanıt oranıdır ve bu oran 5. hafta vizitinde serum bakterisidal antikor (SBA) titresi ≥ 8 olan hasta sayısı yüzdesi ile tanımlanmıştır. 5. haftadaki yanıt oranı analizi tedavi grupları arasındaki eşitliği göstermiştir (hidrokortizon % 98,3, takrolimus merhem %95,4; 7-11 yaş: her iki kolda da %100). Kontrol grubundaki sonuçlar benzerdir.

Aşılamaya karşı verilen birincil yanıt etkilenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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

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

Bir kez veya tekrarlanan takrolimus merhem (%0,03 - %0,1) ile tedavi edilen atopik dermatitli hastaların (yetişkin veya çocuk) ve takrolimus merhem (%0,03) ile tedavi edilen 5 aydan daha büyük bebeklerin çoğunluğunda, kan konsantrasyonları 1,0 ng/ml'nin altında olmuştur. 1,0 ng/ml'yi aşan kan konsantrasyonları saptansa da geçici olmuştur. Sistemik emilim tedavi edilen alanların genişlemesiyle artmaktadır. Fakat, deri iyileştikçe, emilen topikal takrolimus miktarı ve oranı azalır. Vücudunun ortalama %50'si tedavi edilen yetişkin ve çocuk hastalarda, takrolimusun sistemik emilimi (yani EAA), oral immünosüpresif dozlar uygulanan böbrek ve karaciğer transplantasyonu hastalarında gözlenenden yaklaşık 30 kat daha azdır. Sistemik etkilerin gözlendiği en düşük takrolimus kan konsantrasyonları bilinmemektedir.

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

Dağılım

Takrolimus merhemin sistemik emilimi düşük olduğundan, takrolimusun plazma proteinlerine yüksek oranda (>98,8) bağlanmasının klinik olarak önemli olmadığı düşünülmektedir.

Takrolimus merhemin 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.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediatrik popülasyon

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlanan doz toksisitesi ve lokal tolerans
Takrolimus merhemin veya taşıyıcı merhemin 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. Yüksek merhem konsantrasyonlarında (%3) dişi domuzcuklarda gözlenen tek sistemik değişiklik, kilo artışındaki hafif azalma 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 merhem ile yapılan 24 aylık dermal karsinojenisite 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 merhem ve UV ışınlama ile tedavi edilmişlerdir. Takrolimus merhem ile tedavi edilen hayvanlarda deri tümörü (skuamöz hücreli karsinoma) gelişme süresinde azalma ve tümör sayısında artış gözlenmiştir. Bu etki %0,3 ve %1'lik daha yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkmıştır. İnsanlar açısından geçerliliği şu anda bilinmemektedir. Takrolimusun bu etkisinin sistemik immünosüpresyona mı yoksa lokal bir etkiye mi bağlı olduğu belli değildir. Uzun süreli takrolimus merhem 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
Likit parafin
Beyaz balmumu
Propilen karbonat
Vazelin

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir

6.3 Raf ömrü
24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Karton kutuda vidalı beyaz polipropilen kapaklı, 30 g lamine tüp ambalajda

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 Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.
34775 No: 12 Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2016/231

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

04.04.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ