

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Takrozem 0,1 % -voide

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

1 g voidetta sisältää takrolimuusimonohydraattia vastaten 1,0 mg takrolimuusia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Voide

Valkoinen tai hieman kellertävä voide.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Takrozem 0,1 % -voide on tarkoitettu aikuisten ja nuorten (16-vuotiaiden tai sitä vanhempien) hoitoon.

#### Pahenemisvaiheiden hoito

*Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot, kuten paikallisesti käytettävät kortikosteroidit, eivät sovi.

#### Ylläpitohoito

Kohtalaisen vaikean tai vaikean atooppisen ihottuman hoito ihottuman pahenemisvaiheiden estämiseksi ja oireettomien aikojen pidentämiseksi potilailla, joiden ihottuma uusiutuu erittäin tihein välein (eli vähintään 4 kertaa vuodessa) ja jotka ovat saaneet vasteen enintään 6 viikon pituisen hoidon aikana, kun takrolimuusihoitoa käytettiin kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Takrozem -hoidon saavat aloittaa lääkärit, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Takrolimuusia on saatavilla kahta eri vahvuutta, takrolimuusi 0,03 % - ja takrolimuusi 0,1 % -voiteet.

#### Annostus

#### Pahenemisvaiheiden hoito

Takrozem -voidetta voidaan käyttää lyhytaikaisessa hoidossa ja jaksottaisessa pitkäaikaishoidossa. Hoitoa ei pidä käyttää jatkuvasti.

Takrozem -hoito aloitetaan heti, kun oireita ja merkkejä alkaa esiintyä. Kutakin ihoaluetta hoidetaan Takrozem -valmisteella, kunnes iho on parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita. Tämän jälkeen potilas voi siirtyä ylläpitohoitoon (ks. alla). Hoito tulee aloittaa uudelleen heti, kun ensimmäisiä merkkejä oireiden uusiutumisesta havaitaan.

#### *Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Hoito tulee aloittaa Takrozem 0,1 % -voiteella, jota levitetään kahdesti päivässä, ja hoitoa jatketaan, kunnes ihottuma on parantunut. Jos oireet uusiutuvat, tulee aloittaa uudelleen hoito Takrozem 0,1 % -voiteella kahdesti päivässä. Kliinisen tilan salliessa on pyrittävä harventamaan hoitokertoja tai käyttämään miedompaa 0,03 % takrolimuusivoidetta.

Yleensä paranemista voidaan havaita viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Jos kahden viikon hoidon jälkeen ei näy merkkejä paranemisesta, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Tästä potilasryhmästä saadut kliiniset kokemukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet, että annosmuutokset olisivat tarpeen.

#### *Pediatriset potilaat*

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain 0,03 % takrolimuusivoidetta. Takrozem -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

#### Ylläpitohoito

Ylläpitohoito sopii potilaille, jotka saavat vasteen enintään 6 viikkoa kestäneen hoidon aikana, kun takrolimuusivoidetta käytetään kahdesti vuorokaudessa (iho parantui täysin tai lähes täysin tai jäljellä on vain lieviä oireita).

#### *Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)*

Aikuispotilaiden tulee käyttää Takrozem 0,1 % -voidetta. Takrozem -voidetta levitetään kerran päivässä kahdesti viikossa (esim. maanantaisin ja torstaisin) alueille, joilla atooppista ihottumaa yleensä esiintyy, jotta ihottuma ei pahene. Hoitokertojen välillä pidetään 2–3 päivän tauko, jonka aikana Takrozem -voidetta ei käytetä.

Kun hoito on kestänyt 12 kuukautta, lääkärin tulee arvioida potilaan vointi ja päättää, jatketaanko ylläpitohoitoa edelleen, vaikka yli 12 kuukautta kestävä ylläpito hoidon turvallisuudesta ei ole tietoja.

Jos ihottuma pahenee, voidetta tulee käyttää jälleen kahdesti päivässä (ks. edellä oleva kohta ”Pahenemisvaiheiden hoito”).

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia (ks. edellä oleva kohta ”Pahenemisvaiheiden hoito”).

#### *Pediatriset potilaat*

2–16-vuotiaiden lasten tulee käyttää vain 0,03 % takrolimuusivoidetta.

Takrozem -voidetta ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille lapsille, ennen kuin käytöstä on saatu lisätietoja.

#### Antotapa

Takrozem -voidetta levitetään ohuelti ihoalueelle, jolla on ihottumaa tai jolla ihottumaa yleensä esiintyy. Takrozem -voidetta voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien kasvot, kaula ja taiteet, mutta ei limakalvoille. Takrozem -voidetta ei saa käyttää okklusiositeen alla, koska tällaista käyttötapaa ei ole tutkittu potilailla (ks. kohta 4.4).

Potilaille on kerrottava, ettei heti voiteen levittämisen jälkeen saa kylpeä, käydä suihkussa eikä uida; vesi voi pestä lääkkeen pois.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, yleisesti makrolideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Takrozem -voidetta käytettäessä tulee minimoida ihon altistuminen auringonvalolle ja välttää solariumista peräisin olevan ultraviolettivalon (UV) käyttöä ja UVB-hoitoa sekä psoraleenien ja UVA:n yhdistelmähoitoa (PUVA) (ks. kohta 5.3). Lääkärin tulee neuvoa potilasta käyttämään riittäviä aurinkosuojamenetelmiä, kuten minimoimaan auringossaoloaika, käyttämään aurinkosuoja-voiteita ja suojaamaan ihoalue riittävällä vaatekudoksella. Takrozem -voidetta ei pidä levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai premaligneja.

Lääkärin tulee tutkia kaikki hoidetulla ihoalueella ilmenevät muutokset aikaisempaan ihottumaan verrattuna.

Takrolimuusivoiteen käyttöä ei suositella potilailla, joilla on heikentynyt ihon läpäisyesteen toiminta, kuten Nethertonin oireyhtymä, lamellaarinen iktyoosi, yleistynyt erythrodermia tai kääntheishyljintään (GVHD) liittyvä ihoreaktio. Nämä ihosairaudet voivat lisätä takrolimuusin systeemistä imeytymistä. Ei myöskään suositella takrolimuusin käyttöä suun kautta näiden ihosairauksien hoitoon. Markkinoille tulon jälkeen näiden sairauksien yhteydessä on raportoitu kohonneista takrolimuusin tasoista veressä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos Takrozem -valmistetta käytetään pitkäaikaisesti laajoille ihoalueille, erityisesti lapsilla (ks. kohta 4.2).

Potilaita, erityisesti lapsia, on arvioitava jatkuvasti Takrozem -hoidon aikana hoitovasteen ja hoidon jatkamisen tarpeen toteamiseksi. 12 kuukauden jälkeen tähän arviointiin tulee lapsilla sisältyä Takrozem -hoidon keskeyttäminen (ks. kohta 4.2).

Takrolimuusivoidehoitoon liittyy ihon paikallisen immunosuppression mahdollisuus, mikä voi olla bakteeri- ja virusperäisten ihoinfektioiden suurentuneen ilmaantuvuuden sekä ilmoitettujen ihon maligniteettien taustalla (ks. kohta 5.1). Lääkkeen määrääjän on otettava tämä mahdollisuus huomioon ja noudatettava asianmukaisia riskinminimointitoimia, esim. valittava pienin mahdollinen vahvuus, levitystiheys ja hoidon kesto, jotka riittävät oireiden hallintaan.

Takrozem sisältää vaikuttavana aineena takrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Annettaessa elinsiirtopotilaille systeemisesti pitkäaikaista voimakasta immunosuppressiohoitoa kalsineuriinin estäjillä, lymfooma- ja ihon maligniteettiriskin on todettu lisääntyneen. Takrolimuusivoideetta saaneilla potilailla on todettu maligniteetteja, mm. iholymfoomia (ihon T-solulymfoomia) ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Takrozem -valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajavuus tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Takrolimuusia saaneilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla ei ole todettu merkittäviä systeemisiä takrolimuusipitoisuuksia.

Kliinisistä kokeista on raportoitu harvoin (0,8 %) lymfadenopatiaa. Pääosa näistä tapauksista liittyy infektioihin (iho, hengitystiet, hampaat) ja ne paranivat sopivalla antibioottihoidolla. Immunosuppressiivista hoitoa (esim. systeeminen takrolimuusi) saavilla elinsiirtopotilailla on lisääntynyt riski saada lymfoomia; tämän takia Takrozem -valmistetta saavia potilaita, joille kehittyi lymfadenopatia, tulee seurata ja varmistua, että sairaus parantuu. Hoidon alussa todettava lymfadenopatia tulee tutkia ja sitä tulee tarkkailla. Jos lymfadenopatiaa esiintyy, on sen etiologia selvitettävä. Etiologian ollessa epäselvä tai mononukleosin yhteydessä on harkittava Takrozem -hoidon keskeyttämistä.

Takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa. Ennen hoidon aloittamista Takrozem -voiteella tulee kliinisesti infektoituneiden hoitoalueiden antaa parantua. Atooppista ihottumaa sairastavat potilaat ovat alttiita ihon pinnallisille tulehduksille. Takrozem -hoitoon voi liittyä lisääntynyt follikuliitin ja herpesvirusinfektion riski (herpes simplex ihottuma [eczema herpeticum], herpes simplex [yskänrokko], Kaposin varicelliforminen eruptio) (ks. kohta 4.8). Jos näitä infektioita ilmenee, tulee arvioida Takrozem -valmisteen käyttöön liittyvien riskien ja hyödyn suhde.

Perusvoiteita ei saa käyttää samalle alueelle kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Takrozem -voiteen laittamista. Muiden paikallisesti käytettävien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu. Systeemisten steroidien tai immunosuppressiivisten aineiden samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemuksia.

Voiteen joutumista silmiin ja limakalvoille tulee välttää. Jos voidetta vahingossa joutuu näille alueille, tulee se huolellisesti pyyhkiä ja/tai huuhdella juoksevalla vedellä pois.

Takrolimuusivoiteen käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeitä ei suositella.

Kuten minkä tahansa paikallisen lääkevalmisteen yhteydessä, potilaiden tulee pestä kätensä voiteen laittamisen jälkeen, ellei käsiä ole tarkoitus hoitaa.

Takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa ja vaikka pitoisuus veressä on paikallishoidon jälkeen matala, voidetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 5.2).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Virallisia interaktiotutkimuksia paikallisesti käytettävällä takrolimuusivoiteella ei ole tehty.

Koska takrolimuusi ei metaboloitu ihmisen iholla, voidaan olettaa, että merkittäviä takrolimuusin metaboliaan vaikuttavia perkutaaneja interaktioita ei ole.

Systeemisesti käytettävä takrolimuusi metaboloituu maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymin vaikutuksesta. Paikallisesti annosteltavan takrolimuusivoiteen systeeminen altistus on vähäistä (< 1,0 ng/ml) ja on epätodennäköistä, että samanaikaisesti annettavilla aineilla, joiden tiedetään olevan CYP3A4-inhibiittoreita, olisi vaikutusta. Yhteisvaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois ja siksi on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan systeemisesti aineita, joiden tiedetään olevan CYP3A4 inhibiittoreita (esim. erytromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli ja diltiatseemi) potilaille, joilla on laajalle levinnyt ja/tai erythroderminen sairaus.

##### *Pediatriset potilaat*

2–11-vuotiaille lapsille tehdyssä interaktiotutkimuksessa selvitettiin seroryhmä C:n *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan kehitetyn proteiini-konjugaattirokotteen käyttöä. Tutkimuksessa ei todettu vaikutusta rokotteen välittömään vasteeseen, immunologisen muistin kehittymiseen eikä vasta-aine- tai soluvälitteiseen immunitettiin (ks. kohta 5.1).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisyys

Fertiliteettitietoja ei ole saatavilla.

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja takrolimuusivoiteen käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta systeemisen annostelun jälkeen (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Takrozem -voidetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

#### Imetys

Ihmisistä saadut tiedot osoittavat, että systeemisesti käytetty takrolimuusi erittyy äidinmaitoon. Vaikka kliiniset tiedot osoittavat, että takrolimuusivoiteen systeeminen altistus on vähäistä, takrolimuusivoideetta käytettäessä ei suositella rintaruokintaa.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Takrozem -voiteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa noin 50 % potilaista on kokenut haittavaikutuksena jonkin tyyppistä ihoärsytystä hoitoalueella. Polttava tunne ja kutina olivat erittäin yleisiä. Nämä haittavaikutukset olivat tavallisesti vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia ja helpottuivat viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Punoitus oli yleinen ihoärsytykseen liittyvä haittavaikutus. Yleisesti havaittiin myös kuumotusta, kipua, parestesiaa ja ihottumaa annostuspaikassa. Alkoholi-intoleranssi (kasvojen punoitus tai ihoärsytys alkoholin nauttimisen jälkeen) oli yleinen.

Potilaiden riski saada follikuliitti, akne ja herpesvirusinfektioita voi lisääntyä.

Alla on listattu systeemisen elinluokituksen mukaisesti haittavaikutukset, joiden voidaan epäillä liittyvän hoitoon. Esiintymistiheys on jaoteltu hyvin yleisiin ( $\geq 1/10$ ), yleisiin ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinaisiin ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| <b>Systeminen elinluokitus</b> | <b>Hyvin yleinen <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Yleinen <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>  | <b>Melko harvinainen <math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b> | <b>Ei tiedossa (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</b> |
|--------------------------------|---|---|--|--|
| Infektiot                      |   | Paikallinen ihotulehdus erityisestä etiologiasta riippumatta, mukaan lukien mutta rajoittumatta: herpesekseema, follikuliitti, Herpes simplex, Herpes simplex -viruksen aiheuttama infektio, Kaposin variselliforminen eruptio* |  | Silmän herpesinfektio*   |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus  |   | Alkoholi-intoleranssi (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholijuoman nauttimisen jälkeen)  |  |  |
| Hermosto                       |   | Parestesia ja tuntohäiriöt (liikaherkkätuntoisuus,  |  |  |

|   |  |  |       |  |
|---|--|--|-------|--|
|   |  | polttava tunne)  |       |  |
| Iho ja ihonalainen kudosis                    |  | Kutina, ihoärsytys <sup>§</sup>  | Akne* | Ruusufinni*, lentigo*                    |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Annostuspaikan polttelu, annostuspaikan kutina | Annostuspaikan kuumotus, annostuspaikan punoitus, annostuspaikan kipu, annostuspaikan ärtyminen, annostuspaikan parestesia, annostuspaikan ihottuma, annostuspaikan yliherkkyys <sup>§</sup> |       | Annostuspaikan turvotus*                 |
| Tutkimukset                                   |  |  |       | Kohonnut lääkepitoisuus* (ks. kohta 4.4) |

\* Haittavaikutuksia on raportoitu käytössä markkinoille tulon jälkeen

§ Haittavaikutuksia on raportoitu Takrozem 0,1 % -voiteella tehdyn vaiheen III kliinisen tutkimuksen aikana

#### Markkinoille tulon jälkeen

Maligniteetteja, mm. iholymfoomia (ihon T-solulymfoomia) ja muita lymfoomia sekä ihosyöpää on todettu takrolimuusivoidetta käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

#### Ylläpitohoito

Kun (kahdesti viikossa annosteltavaa) ylläpitohoitoa tutkittiin aikuisilla ja lapsilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, seuraavia haittavaikutuksia havaittiin esiintyvän useammin kuin verrokkiryhmässä: hoidettavan alueen märkärupi (7,7 % lapsilla) ja hoidettavan alueen infektiot (6,4 % lapsilla ja 6,3 % aikuisilla).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeidenhaittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Paikallisen annostelun jälkeen on yliannos epätodennäköinen.

Jos valmistetta nautitaan, voivat yleiset tukitoimenpiteet olla paikallaan. Näihin kuuluvat vitamiinien seuranta ja kliinisen statuksen havainnointi. Oksettamista tai vatsahuuhtelua ei suositella voidepohjan ominaisuuksien vuoksi.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AH01

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Takrolimuusin vaikutusmekanismia atooppisessa ihottumassa ei täysin ymmärretä. Vaikka seuraavia havaintoja on tehty, ei näiden havaintojen kliinistä merkitystä atooppisessa ihottumassa tiedetä. Sitoutumalla tiettyyn sytoplasman immunofiiliiniin (FKBP12) takrolimuusi inhiboi kalsiumista riippuvia signalointireittejä T-soluissa, jolloin IL-2-, IL-3-, IL-4- ja IL-5-interleukiinien ja muiden sytokiinien, kuten GM-CSF, TNF- $\alpha$  ja INF- $\gamma$ , transkriptio ja synteesi estyvät.

*In vitro* takrolimuusi vähentää T-soluihin kohdistuvaa stimulatorista aktiivisuutta normaali-ihosta eristetyissä Langerhansin soluissa. Takrolimuusin on myös osoitettu inhiboivan inflammatoristen välittäjäaineiden vapautumista ihon syöttösoluista, basofiileista ja eosinofiileista.

Eläimillä takrolimuusivoide vaimensi tulehdusreaktioita kokeellisissa ja spontaaneissa dermatiittimalleissa, jotka vastaavat ihmisen atooppista ihottumaa. Takrolimuusivoide ei ohentanut eläinten ihoa eikä aiheuttanut ihon atrofiaa.

Atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla iholeesioiden paraneminen takrolimuusivoidehoidon aikana liittyi Fc-reseptorien ilmentymisen vähenemiseen Langerhansin soluissa ja niiden T-soluihin kohdistuvan hyperstimulatorisen vaikutuksen heikkenemiseen. Takrolimuusivoide ei vaikuta kollageenisynteesiin ihmisillä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Takrolimuusin teho ja turvallisuus on arvioitu yli 18 500 alkuperäisillä takrolimuusivoiteilla hoidetulla potilaalla faasien I–III kliinissä tutkimuksissa. Tässä esitetään kuuden merkittävimmän tutkimuksen tulokset.

Kuuden kuukauden randomisoidussa kaksoissokko-, monikeskustutkimuksessa annosteltiin 0,1 % takrolimuusivoideita kaksi kertaa päivässä aikuisille, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoitoa verrattiin paikalliseen kortikosteroidihoitoon (0,1 % hydrokortisonibutyraatti vartalolle ja raajoille, 1 % hydrokortisoniasetaatti kasvoille ja kaulaan). Ensisijainen päätepiste oli vasteprosentti 3 kk kohdalla. Vasteprosentti määritettiin niiden potilaiden osuutena, joilla paranemista tapahtui vähintään 60 % mEASI:ssa (modifioitu ihottuma-alueen ja vaikeusasteen indeksi) lähtötason ja kolmen kuukauden välillä. Vasteprosentti 0,1 % takrolimuusiryhmässä (71,6 %) oli merkitsevästi suurempi kuin paikallista kortikosteroidihoitoa saaneessa ryhmässä (50,8 %;  $p < 0,001$ ; Taulukko 1). 6 kk kohdalla saadut vasteprosentit olivat verrattavissa kolmen kuukauden tuloksiin.

Taulukko 1 0,1 % originaattorivoiteen teho paikallisesti käytettävään kortikosteroidiin verrattuna 3 kk kohdalla

|   | Paikallinen kortikosteroidihoito§<br>(N=485) | Takrolimuusi 0,1 %<br>(N=487) |
|---|--|-------------------------------|
| Vasteprosentti, $\geq 60$ %<br>paraneminen mEASI:ssa<br>(ensisijainen päätepiste)§§ | 50,8 %                                       | 71,6 %                        |
| Paraneminen $\geq 90$ %, lääkärin<br>yleisarvio                                     | 28,5 %                                       | 47,7 %                        |

§ Paikallinen kortikosteroidihoito = vartalolle ja raajoille 0,1% hydrokortisonibutyraatti, kasvoille ja kaulalle 1% hydrokortisoniasetaatti

§§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Useimpien haittavaikutusten esiintyvyys ja luonne olivat samanlaisia molemmissa hoitoryhmissä. Ihon polttelua, herpes simplexiiä, alkoholi-intoleranssia (kasvojen kuumotus ja ihon ärsytys alkoholi-juoman nauttimisen jälkeen), ihon pistelyä, liikaherkkätuntopuutta, aknea ja sieni-ihottumaa ilmeni useammin takrolimuusihoitoryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut kliinisesti merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Toisessa tutkimuksessa 2–15-vuotiaat lapset, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma, saivat kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan 0,03 % takrolimuusivoidetta, 0,1 % takrolimuusivoidetta tai 1 % hydrokortisoniasetaattivoidetta. Ensisijainen päätepiste oli mEASI:n AUC (area under the curve) prosentteina perustason keskiarvosta hoitajakson aikana. Tämän randomisoidun kaksoissokko-, monikeskustutkimuksen tulokset osoittivat, että 0,03 % ja 0,1 % takrolimuusivoiteet olivat merkittävästi tehokkaampia ( $p < 0,001$ , molemmilla) kuin 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (Taulukko 2).

Taulukko 2 Originaattorivoiteiden teho 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen verrattuna viikon 3 kohdalla

|  | Hydrokortisoniasetaatti<br>1 % (N=185) | Takrolimuusi 0,03 %<br>(N=189) | Takrolimuusi 0,1 %<br>(N=186) |
|--|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Mediaani-mEASI prosentteina perustason AUC:n keskiarvosta (ensisijainen päätepiste)§ | 64,0 %                                 | 44,8 %                         | 39,8 %                        |
| Paraneminen $\geq$ 90%,<br>lääkäriin yleisarvio                                      | 15,7 %                                 | 38,5 %                         | 48,4 %                        |

§ Alhaisempi arvo = suurempi paraneminen

Paikallista ihon polttelua oli enemmän takrolimuusihoitoryhmissä kuin hydrokortisoniryhmässä. Kutina väheni ajan kuluessa takrolimuusiryhmissä, mutta ei hydrokortisoniryhmässä.

Laboratorioarvoissa tai elintoiminnoissa ei ollut merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Kolmannessa randomisoidussa monikeskus-, kaksoissokkotutkimuksessa oli tarkoituksena arvioida kerran päivässä tai kaksi kertaa päivässä annosteltavan 0,03 % takrolimuusivoiteen tehoa ja turvallisuutta verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen. Tutkimus tehtiin lapsilla, joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoidon kesto oli enintään kolme viikkoa.

Taulukko 3 Originaattorivoiteiden teho 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen verrattuna viikon 3 kohdalla

|  | Hydrokortisoniasetaatti<br>1 % kaksi kertaa<br>päivässä (N=207) | Takrolimuusi 0,03 %<br>kerran päivässä<br>(N=207) | Takrolimuusi 0,03 %<br>kaksi kertaa päivässä<br>(N=210) |
|--|---|---|---|
| Mediaani mEASI:n prosentuaalinen pieneneminen (ensisijainen päätepiste)§ | 47,2 %  | 70,0 %  | 78,7 %  |
| Paraneminen $\geq$ 90 %,<br>lääkäriin yleisarvio                         | 13,6 %  | 27,8 %  | 36,7 %  |

§ Suurempi arvo = suurempi paraneminen

Ensisijainen päätepiste määritettiin mEASI:n prosentuaalisena pienenemisenä perustasolta hoidon loppuun. Tilastollisesti merkitsevästi parempi paraneminen osoitettiin kerran tai kahdesti päivässä



annosteltavalla 0,03 % takrolimuusivoiteella verrattuna kahdesti päivässä annosteltavaan hydrokortisoniasetaattivoiteeseen ( $p < 0,001$ , molemmissa). Kahdesti päivässä annosteltava 0,03 % takrolimuusivoide oli tehokkaampi kuin kerran päivässä annosteltava (Taulukko 3). Paikallinen ihon polttelu oli voimakkaampaa takrolimuusivoideryhmässä kuin hydrokortisoniryhmässä. Laboratorioarvoissa tai elintoinnissa ei ollut kliinisesti merkittäviä muutoksia kummassakaan ryhmässä tutkimuksen aikana.

Neljännessä tutkimuksessa noin 800 potilasta (2-vuotiaita ja sitä vanhempia) saivat 0,1 % takrolimuusivoidetta jaksottaisesti tai jatkuvasti avoimessa, pitkäaikaisessa turvallisuustutkimuksessa neljän vuoden ajan, 300 potilasta saivat hoitoa vähintään kolme vuotta ja 79 potilasta vähintään 42 kuukautta. Perustuen perustasolta tapahtuviin muutoksiin EASI:ssa ja kehon ihottuma-alueilla havaittiin atooppisen ihottuman paranemista iästä riippumatta kaikissa myöhemmissä ajankohdissa. Lisäksi kliinisen tutkimuksen aikana ei havaittu todisteita tehon heikkenemisestä. Yleisesti haittavaikutuksilla oli taipumusta vähentyä hoidon kestäessä kaikilla potilailla iästä riippumatta. Kolme tavallisimmin havaittua haittavaikutusta olivat flunssan kaltaiset oireet (vilustuminen, nuha, influenssa, ylempät hengitystietulehdukset jne.), kutina ja ihon polttelu. Mitään haittavaikutuksia, joita ei olisi havaittu lyhyempikestoissa ja/tai aikaisemmissa tutkimuksissa, ei havaittu tässä pitkäaikaistutkimuksessa.

Takrolimuusivoiteen käytön turvallisuutta ja tehoa lievän, keskivaikean tai vaikean atooppisen ihottuman ylläpito-hoidossa arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset ja joihin osallistui 524 potilasta. Toiseen tutkimukseen otettiin aikuispotilaita ( $\geq 16$  vuotta) ja toiseen lapsipotilaita (2–15 vuotta). Molemmissa tutkimuksissa potilaat, joiden sairaus oli aktiivinen, otettiin avoimeen hoitovaiheeseen, jonka aikana ihottuma-alueita hoidettiin takrolimuusivoiteella kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes ihon paranemisen pistemäärä saavutti ennalta määrätyn raja-arvon (tutkijan yleisarvio  $\leq 2$  eli iho oli parantunut täysin tai lähes täysin tai jäljellä oli vain lieviä oireita). Tämän jälkeen potilaat siirrettiin kaksoissokkoutettuun, kontrolloituun vaiheeseen enintään 12 kk ajaksi. Heidät satunnaistettiin käyttämään joko takrolimuusivoidetta (0,1 % aikuisilla ja 0,03 % lapsilla) tai vehikkeliä kerran vuorokaudessa kahdesti viikossa, maanantaisin ja torstaisin. Jos ihottuma uusiutui, potilaat saivat avoimena hoitona takrolimuusivoidetta kahdesti vuorokaudessa enintään 6 viikon ajan, kunnes tutkijan yleisarviopisteet palasivat  $\leq 2$  pisteen tasolle.

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden kaksoissokkoutetun, kontrolloidun hoitovaiheen aikana esiintyneiden ihottuman pahenemisvaiheiden määrä, joiden aikana tarvittiin ”runsasta hoitoa” (määritelmä: ihottuman pahenemisvaihe, jonka yhteydessä tutkijan yleisarviopisteet olivat 3–5 [keskivaikea, vaikea tai hyvin vaikea ihottuma] uusiutumisvaiheen ensimmäisenä päivänä ja joka vaati yli 7 päivää kestänyttä hoitoa). Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että takrolimuusivoiteen käyttö kahdesti viikossa paransi merkittävästi sekä ensisijaisten että toissijaisten päätetapahtumien tuloksia 12 kk aikana yhdistetyssä potilaspopulaatiossa, johon kuului lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita. Erot olivat edelleen tilastollisesti merkitseviä, kun tutkimuksen alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin yhdistettyä populaatiota, johon kuului vain keskivaikeaa tai vaikeaa atooppista ihottumaa sairastavia potilaita (taulukko 4). Tutkimuksissa ei havaittu mitään haittatapahtumia, joita ei olisi ilmoitettu jo aiemmin.

Taulukko 4 Originaattorivoiteiden teho vehikkeliin verrattuna (keskivaikeaa tai vaikeaa ihottumaa sairastavien osapopulaatio)

|                 | Aikuiset, $\geq 16$ v                             |                                       | Lapset, 2–15 v                                     |   |
|-----------------|---|---------------------------------------|--|---|
|                 | Takrolimuusi<br>0,1 % kahdesti<br>viikossa (N=80) | Vehikkeli kahdesti<br>viikossa (N=73) | Takrolimuusi<br>0,03 % kahdesti<br>viikossa (N=78) | Vehikkeli<br>kahdesti<br>viikossa<br>(N=75) |
| Runsasta hoitoa | 1,0 (48,8 %)                                      | 5,3 (17,8 %)                          | 1,0 (46,2 %)                                       | 2,9 (21,3 %)                                |

|   |              |              |              |              |
|---|--------------|--------------|--------------|--------------|
| vaatineiden pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei runsasta hoitoa vaatinutta pahenemisvaihetta, %) |              |              |              |              |
| Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta, joka vaati runsasta hoitoa  | 142 vrk      | 15 vrk       | 217 vrk      | 36 vrk       |
| Pahenemisvaiheiden mediaanimäärä riskiajan perusteella korjattuna (potilaat, joilla ei lainkaan pahenemisvaiheita, %)                               | 1,0 (42,5 %) | 6,8 (12,3 %) | 1,5 (41,0 %) | 3,5 (14,7 %) |
| Mediaaniaika ennen ensimmäistä pahenemisvaihetta  | 123 vrk      | 14 vrk       | 146 vrk      | 17 vrk       |
| Pahenemisvaiheiden hoitopäivien prosenttiosuuden keskiarvo (keskihajonta)   | 16,1 (23,6)  | 39,0 (27,8)  | 16,9 (22,1)  | 29,9 (26,8)  |

Ensisijaiset ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat:  $p < 0,001$  takrolimuusivoiteen eduksi (0,1 % -voide aikuisilla ja 0,03 % -voide lapsilla)

Seitsemän kuukautta kestäneeseen kaksoissokkoutettuun ja randomisoituun rinnakkaisryhmätutkimukseen osallistui pediatria potilaita (ikä 2–11 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea atooppinen ihottuma. Toisessa haarassa potilaita hoidettiin 0,03 % takrolimuusivoiteella (n=121) kahdesti päivässä kolmen viikon ajan ja sen jälkeen kerran päivässä, kunnes ihottuma parani. Vertailuhaarassa potilaat saivat 1-prosentista hydrokortisoniasetaattivoitetta päähän ja kaulaan sekä 0,1-prosentista hydrokortisonibutyaattivoitetta vartaloon ja raajoihin (n=111) kahdesti päivässä kahden viikon ajan ja sen jälkeen hydrokortisoniasetaattivoitetta kahdesti päivässä kaikille alueille, joilla ihottumaa esiintyi. Tänä aikana kaikki potilaat ja verrokkit (n=44) saivat proteiinikonjugaattia sisältäneen perus- ja tehosterokotteen *Neisseria meningitidis* seroryhmää C vastaan.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli rokotteella saavutettujen vasteiden osuus, joka määriteltiin seuraavasti: niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joiden seerumin bakteerivasta-ainetitteri oli vähintään 8 viikon 5 käynnillä. Viikon 5 vasteiden analyysien tulokset vastasivat toisiaan eri hoitoryhmissä (hydrokortisoni 98,3 %, takrolimuusivoide 95,4 %; 7–11-vuotiaat: 100 % kummassakin haarassa). Verrokkiryhmän tulokset olivat samankaltaiset.

Vaikutusta rokotteen ensivasteeseen ei todettu.

#### *Takrozem 0,1 % -voiteen tehoa ja turvallisuutta koskevat kliiniset tiedot*

Satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kolmiryhmäiseen, rinnakkaisryhmillä toteutettuun, hoidollista samanarvoisuutta arvioivaan monikeskustutkimukseen osallistui 650 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Hoito kesti enintään 6 viikkoa. Yhteensä 650 potilasta satunnaistettiin, ja heille annettiin Takrozem 0,1 % -voidetta, 0,1 % originaattoritakrolimuusivoitetta tai lumelääkettä (vehikkeli [voidepohja]) suhteessa 2:2:1. Potilaille annettiin jotakin tutkimusvalmisteista kahdesti vuorokaudessa 6 viikon ajan suhteessa 2:2:1. Hoitoryhmä määräytyi satunnaistamissuunnitelman perusteella. Potilaat kävivät klinikalla 9 eri ajankohtana turvallisuuden ja tehon vertailuarviointia varten.

Tutkimussuunnitelman mukaisessa (PP) ja lähtöryhmien mukaisessa (ITT) potilaspopulaatiossa arvioitiin kaikkia ensisijaisia ja toissijaisia päätetapahtumia. 650 potilaasta 547:n katsottiin kuuluvan PP-populaatioon ja 630:n ITT-populaatioon. Ensisijaiseksi päätetapahtumaksi määriteltiin EASI-kokonaispistemäärän prosentuaalinen keskimuutos lähtötilanteesta PP- ja ITT-populaatioissa.

Taulukko 5 EASI-keskipistemäärä PP-populaatioissa

| Muuttuja   | Takrozem 0,1 % -<br>voide<br>(N = 220) | 0,1 %<br>originaattorivoide<br>(N = 224) | Lume<br>(N = 103) |
|--|--|--|-------------------|
| EASI-kokonaispistemäärän keskiarvo (keskihajonta) lähtötilanteessa                 | 15,35 (12,150)                         | 15,51 (11,486)                           | 14,73 (12,203)    |
| EASI-kokonaispistemäärän keskiarvo (keskihajonta) hoidon lopussa (viikko 6)        | 3,25 (4,899)                           | 3,03 (4,962)                             | 8,71 (10,593)     |
| EASI-kokonaispistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon päättymiseen | 12,307 (10,2213)                       | 12,525 (9,9890)                          | 6,282 (5,9339)    |

Taulukko 6 EASI-keskipistemäärä ITT-populaatioissa

| Muuttuja   | Takrozem 0,1 % -<br>voide<br>(N = 253) | 0,1 %<br>originaattorivoide<br>(N = 251) | Lume<br>(N = 126) |
|--|--|--|-------------------|
| EASI-kokonaispistemäärän keskiarvo (keskihajonta) lähtötilanteessa                 | 15,28 (11,835)                         | 15,28 (11,356)                           | 14,63 (11,501)    |
| EASI-kokonaispistemäärän keskiarvo (keskihajonta) hoidon lopussa (viikko 6)        | 3,68 (5,968)                           | 3,20 (5,461)                             | 9,84 (11,863)     |
| EASI-kokonaispistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta hoidon päättymiseen | 11,975 (9,9381)                        | 12,012 (9,9221)                          | 6,636 (6,7981)    |

Taulukko 7 Takrozem 0,1 % -voiteen teho 0,1 % originaattorivoiteeseen verrattuna viikon 6 kohdalla

| Muuttujat  | Takrozem 0,1 % -voide vs. 0,1 % originaattorivoide kahdesti vuorokaudessa |
|--|---|
| EASI-kokonaispistemäärän keskimuutos (%) lähtötilanteesta PP-populaatioissa  | -2,23 % (95 % lv: -8,60–4,13 %) (N = 547)                                 |
| EASI-kokonaispistemäärän keskimuutos (%) lähtötilanteesta ITT-populaatioissa | -3,52 % (95 % lv: -11,01–3,97 %) (N = 630)                                |

PP-populaatioissa tutkimusvalmisteen ja originaattorivalmisteen välisen lähtötilanteeseen verrattun EASI-kokonaispistemäärän keskimuutoksen (%) eron 95 % luottamusväli on ennalta määritellyllä hoidollisen samantarvoisuuden alueella (-15,00 %, 15,00 %).

Taulukko 8 Takrozem 0,1 % -voiteen ja 0,1 % originaattorivoiteen teho lumeeseen verrattuna viikon 6 kohdalla

| Muuttujat                                | Takrozem 0,1 % -voide kahdesti vuorokaudessa | 0,1 % originaattorivoide kahdesti vuorokaudessa |
|--|--|---|
| EASI-kokonaispistemäärän keskimuutos (%) | 28,46 %<br>(97,5 % lv: 19,62–37,30 %)        | 30,70 %<br>(97,5 % lv: 21,88–39,51 %)           |

|  |  |  |
|--|--|--|
| lähtötilanteesta lumeeseen verrattuna PP-populaatiossa   | (N = 547)  | (N = 547)  |
| EASI-kokonaispistemäärän keskimuutos (%) lähtötilanteesta lumeeseen verrattuna ITT-populaatiossa | 35,26 %<br>(97,5 % lv: 25,12–45,41 %)<br>(N = 630) | 38,78 %<br>(97,5 % lv: 28,62–48,95 %)<br>(N = 630) |

Takrozem 0,1 % -voiteen ja lumeen vertailussa sekä 0,1 % originaattorivoiteen ja lumeen vertailussa lähtötilanteeseen verratun EASI-kokonaispistemäärän keskimuutoksen (%) eron 97,5 % luottamusvälin alaraja on PP-populaatiossa suurempi kuin 0, mikä osoittaa, että Takrozem 0,1 % -voide ja 0,1 % originaattorivoide ovat parempia kuin lume.

Useimpien haittatapahtumien ilmaantuvuus ja laatu olivat samaa luokkaa kahdessa takrolimuusivoidetta käyttäneessä hoitoryhmässä. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia olivat antokohdan kipu, antokohdan kutina, kutina, ihon polttelu, antokohdan yliherkkyys, ihoärsytys, antokohdan näppylät, antokohdan kuumotus ja atooppinen ihottuma. Kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen tai vitaalitoimintojen muutoksia ei esiintynyt missään hoitoryhmässä koko tutkimuksen aikana.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeemiset pitoisuudet paikallisen annostelun jälkeen ovat alhaisia ja mitattavissa olevat pitoisuudet ohimeneviä.

### Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt tutkimukset kerta-annoksella tai toistuvan paikallisen annostelun tutkimukset takrolimuusivoiteella ovat osoittaneet, että takrolimuusin systeeminen altistus on vähäistä tai sitä ei tapahdu lainkaan.

Useimmilla atooppista dermatiittia sairastavilla potilailla (aikuisia ja lapsia), joita hoidettiin kerta-annoksella tai toistuvasti annostellulla takrolimuusivoiteella (0,03–0,1 %), ja yli 5-kuukautisilla lapsilla, joita hoidettiin takrolimuusivoiteella (0,03 %), olivat veripitoisuudet < 1,0 ng/ml. Havaitut 1,0 ng/ml ylittävät veripitoisuudet alenivat nopeasti. Systeeminen altistus lisääntyy hoidettavan alueen suurentuessa. Kuitenkin ihon parantuessa paikallisesti annostellusta takrolimuusista imeytynyt määrä ja imeytymisnopeus molemmat pienenevät. Aikuisilla ja lapsilla, joilla hoidettava ihoala on keskimäärin 50 %, on takrolimuusivoiteesta peräisin olevan takrolimuusin systeeminen altistus (AUC) noin 30 kertaa pienempi kuin munuais- ja maksasiirtopotilailla, jotka saavat immunosuppressiivisia annoksia suun kautta. Alhaisinta takrolimuusin veripitoisuutta, jolla on systeemistä vaikutusta, ei tiedetä.

Hoidettaessa potilaita (aikuisia ja lapsia) pitkiä aikoja (enintään vuoden ajan) takrolimuusivoiteella ei havaittu merkkejä takrolimuusin systeemisestä kumuloitumisesta.

### Jakautuminen

Koska takrolimuusivoiteen systeeminen altistus on vähäistä, ei takrolimuusin voimakkaalla plasman proteiineihin sitoutumisella (> 98,8 %) ole oletettavasti kliinistä merkitystä.

Paikallisen takrolimuusivoiteen annostelun jälkeen takrolimuusi jakautuu selektiivisesti ihoon, ja kulkeutuminen verenkiertoon on minimaalista.

### Biotransformaatio

Ihmisen iholla tapahtuvaa takrolimuusin metaboliaa ei voida mitata. Systeeminen takrolimuusi metaboloituu suurelta osin maksassa CYP3A4-entsyymin kautta.

### Eliminaatio

Laskimonsisäisesti annosteltuna takrolimuusin puhdistuma on osoittautunut vähäiseksi. Keskimääräinen totaali-clearance on noin 2,25 l/h. Systeemisen takrolimuusin maksapuhdistuma voi heiketä potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita.

Annosteltaessa voidetta toistuvasti paikallisesti arvioitiin takrolimuusin keskimääräiseksi puoliintumisajaksi aikuisilla 75 tuntia ja lapsilla 65 tuntia.

### *Pediatriset potilaat*

Paikallisesti käytetyn takrolimuusin farmakokinetiikka on samanlainen kuin aikuisilla eli systeeminen altistus oli erittäin vähäistä eikä merkkejä kumuloitumisesta havaittu (ks. yllä).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Toistuvan annostelun toksisuus ja paikallinen siedettävyys

Takrolimuusivoiteen tai voidepohjan toistuvaan paikalliseen annosteluun rotilla, kaneilla ja minisioilla liittyi lieviä ihomuutoksia kuten punoitusta, turvotusta ja näppylöitä.

Takrolimuusin pitkäaikainen paikallinen käyttö rotilla johti systeemiseen toksisuuteen, johon kuului munuais-, haima-, silmä- ja hermostomuutoksia. Muutokset aiheutuivat voimakkaasta systeemisestä altistuksesta jyrsijöillä, joka johtui takrolimuusin voimakkaasta imeytymisestä ihon läpi. Ainoa systeeminen muutos, joka havaittiin minisioilla suurilla voidepitoisuuksilla (3 %), oli hieman vähäisempi painon lisääntyminen naarailla.

Kanien todettiin olevan erityisen herkkiä laskimonsisäisesti annosteltavalle takrolimuusille; palautuvia kardiotoksisia vaikutuksia on havaittu.

### Mutageenisuus

*In vitro* ja *in vivo* kokeissa ei ole tullut esille takrolimuusin genotoksisia vaikutuksia.

### Karsinogeenisyys

Systeemisissä karsinogeenisyyskokeissa hiirillä (18 kuukautta) ja rotilla (24 kuukautta) ei havaittu takrolimuusilla olevan karsinogeenisiä vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä 24 kuukauden ihokarsinogeenisyystutkimuksessa 0,1 % -voiteella ei havaittu ihokasvaimia. Samassa tutkimuksessa mitattiin lymfoomien määrän lisääntyneen, mikä liittyi suureen systeemiseen altistukseen.

Fotokarsinogeenisyystutkimuksessa karvattomia albiinohiiriä hoidettiin jatkuvasti takrolimuusivoiteella ja UV-säteillä. Takrolimuusivoiteella hoidetuilla eläimillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä lyheneminen ajassa, joka kului ihokasvaimen kehittymiseen (levyepiteelikarsinooma) sekä kasvainten määrän lisääntyminen. Epäselvää on, johtuuko takrolimuusin vaikutus systeemisestä immunosuppressiosta vai paikallisesta vaikutuksesta. Ihmiseen kohdistuva riski ei ole poissuljettavissa, sillä paikallisen immunosuppression mahdollisuutta takrolimuusivoiteen pitkäaikaiskäytössä ei tiedetä.

### Lisääntymistoksisuus

Alkio/sikiötoksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla, mutta vain annoksilla, jotka aiheuttivat merkittävää toksisuutta emoille. Urospuolisilla rotilla havaittiin siittiöiden toimintahäiriöitä suurilla ihonalaisesti annetuilla takrolimuusiannoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Valkovaseeliini  
Parafiini, nestemäinen  
Propyleenikarbonaatti  
Valkovaha  
Parafiini, kiinteä

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton putki: 3 vuotta  
Avattu putki: 90 vuorokautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiinilaminaattiputki, jossa pienitiheyspolyetyleeninen sisäpinnoite ja valkea polypropyleeninen kierrekorkki.  
Pakkauskoot: 10 g, 30 g ja 60 g. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pierre Fabre Dermatologie  
45, place Abel Gance  
92 100 Boulogne  
Frankrig

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

32744

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.03.2018