

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lebsanan, 1 mg/g salv

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g salvi sisaldab 1,0 mg takroliimust takroliimusmonohüdraadina.
INN. *Tacrolimusum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Salv

Valge kuni kergelt kollakas salv.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Takroliimuse salv on näidustatud atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele ja noorukitele (16-aastased ja vanemad).

Ägenemise ravi

Keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidi ravi patsientidel, kellel tavapärase ravimitega, nt lokaalsed kortikosteroidid, ei saavutata piisavat ravivastust või kes neid ei talu.

Säilitusravi

Keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidi ägenemiste ennetamine ja ägenemisvaba perioodi pikendamine patsientidel, kellel on haiguse ägenemised sageli (neli või rohkem ägenemist aastas) ja kellel maksimaalselt kuuenädalase raviga takroliimuse salviga kaks korda ööpäevas on saavutatud esialgne ravivastus (nahakahjustuste taandumine täielikult või peaaegu täielikult või minimaalne püsimine).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lebsanan'iga peab alustama arst, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemus.

Takroliimuse salvi on kahes tugevuses: 0,3 mg/g ja 1 mg/g salv.

Annustamine

Ägenemise ravi

Lebsanan'i võib kasutada lühiajaliseks või vahelduvaks pikaajaliseks raviks. Pikaajaline ravi ei tohi olla pidev.

Ravi Lebsanan'iga tuleb alustada esimeste nähtude ja sümptomite ilmnemisel. Kõiki kahjustatud nahapiirkondi määratakse Lebsanan'iga, kuni nahakahjustus on taandunud, peaaegu taandunud või püsib minimaalne. Seejärel peetakse patsiente säilitusravi jaoks sobivaks (vt allpool). Esimeste haigussümptomite taasilmnemisel (haiguse ägenemisel) tuleb ravi uuesti alustada.

Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)

Ravi tuleb alustada Lebsanan 1 mg/g salviga kaks korda ööpäevas ja jätkata kuni nahakahjustuse taandumiseni. Kui sümptomid tekivad uuesti, tuleb uuesti alustada ravi Lebsanan 1 mg/g salviga kaks korda ööpäevas. Kui kliiniline seisund lubab, tuleb püüda manustamissagedust vähendada või kasutada väiksema tugevusega (0,3 mg/g) takroliimuse salvi.

Üldiselt on paranemist märgata ühe nädala jooksul alates ravi algusest. Kui pärast kahe nädalast ravi ei ole paranemise märke näha, siis tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi.

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid tehtud. Olemasolev kliiniline kogemus selles patsiendirühmas ei ole siiski näidanud, et kasutatavat annust oleks vaja kohandada.

Lapsed

2...16-aastastel lastel tohib kasutada ainult takroliimuse 0,3 mg/g salvi.

Kuni täiendavate andmete ilmneniseni ei tohi Lebsanan salvi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel.

Säilitusravi

Säilitusravi võib alustada patsientidel, kellel on kuni kuuenädalase raviga saavutatud ravivastus (nahakahjustus täielikult taandunud, peaaegu taandunud või minimaalne püsimine), kasutades takroliimuse salvi kaks korda ööpäevas.

Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)

Täiskasvanud patsiendid (16-aastased ja vanemad) peavad kasutama Lebsanan 1 mg/g salvi.

Ägenemise ennetamiseks tuleb Lebsanan salvi kanda atoopilisest dermatiidist sageli haaratud nahapiirkondadele üks kord ööpäevas kaks korda nädalas (nt esmaspäeval ja neljapäeval). Lebsanan salvi manustamiskordade vahel peab olema 2...3-päevane vahe.

Kuna ohutusandmed pikemaajalise kui 12-kuulise säilitusravi kohta puuduvad, peab arst pärast 12-kuulist ravi patsiendi seisundit hindama ja otsustama, kas säilitusraviga jätkata.

Kui ilmnevad ägenemise tunnused, tuleb hakata ravimit uuesti manustama kaks korda ööpäevas (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Eakad

Eakatel ei ole spetsiaalseid uuringuid tehtud (vt ägenemise ravi lõiku eespool).

Lapsed

2...16-aastastel lastel tohib kasutada ainult takroliimuse 0,3 mg/g salvi.

Kuni täiendavate andmete ilmneniseni ei tohi Lebsanan salvi kasutada alla kahe aasta vanustel lastel.

Manustamisviis

Lebsanan salvi määratakse õhukese kihina haigestunud või sageli haigestuvatele nahapiirkondadele. Lebsanan salvi võib kasutada kõigil kehaosadel (sealhulgas nägu, kael ja jäsemete painutuspinnad), välja arvatud limaskestad. Lebsanan salvi ei tohi manustada oklusiivsideme alla, sest sellist manustamisviisi ei ole patsientidel uuritud (vt lõik 4.4).

Patsientidele tuleb soovitada vahetult pärast salvi pealekandmist mitte minna vanni, duši alla ega ujuma, sest vesi võib ravimi maha uhtuda.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, makroliidide suhtes üldiselt või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lebsanan salvi kasutamise ajal tuleb viia miinimumi naha kokkupuude päikesekiirgusega ja vältida ultraviolettkiirguse (UV) kasutamist solaariumis, UVB- või UVA-ravi kombinatsioonis psoraleenidega (PUVA) (vt lõik 5.3). Arstid peavad soovitama patsientidele sobivaid päikesekaitsemeetodeid, näiteks päikese käes veedetava aja viimine miinimumini, päikesekaitsevahendite kasutamine ja naha katmine sobiva riietusega. Lebsanan salvi ei tohi kanda haiguskolletele, mis on potentsiaalselt maliigsed või premaliigsed.

Arst peab üle vaatama kõik ravitud piirkonda tekkinud senisest ekseemist erinevad nahamuutused.

Takroliimusesalvi ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kellel on nahadefekte, näiteks Nethertoni sündroom, lamellaarne ihtüoos, generaliseerunud erütrodermia või kutaanne siiriku peremehevastane reaktsioon [haigus] (*Graft Versus Host Disease*, GVHD). Need nahahaigused võivad suurendada takroliimuse süsteemset imendumist. Nende nahahaiguste raviks ei ole soovitatav kasutada ka suukaudset takroliimust. Nende seisundite puhul on turustamisjärgselt kirjeldatud suurenenud takroliimusesisaldust veres.

Ettevaatlik peab olema Lebsanan'i pikaajalisel kasutamisel naha ulatusliku haaratusega patsientidel, eriti lastel (vt lõik 4.2).

Patsientide, eelkõige laste, seisundit tuleb Lebsanan'iga ravimise ajal ravivastuse ja ravi jätkamise vajaduse suhtes jooksvalt hinnata. 12 kuu pärast peab lastel Lebsanan-ravi hindamise juurde kuuluma ravi katkestamine (vt lõik 4.2).

Seoses takroliimuse salviga ravimisega on võimalik lokaalse kutaanse immunosupressiooni teke, mis võib olla bakteriaalsete ja viiruslike nahainfektsioonide suurema esinemissageduse ja naha pahaloomuliste kasvajate kirjeldatud juhtude põhjus (vt lõik 5.1). Ravimi väljakirjutaja peab sellest võimalusest teadlik olema ning rakendama asjakohaseid strateegiaid riski vähendamiseks, sealhulgas kasutama väikseima tugevusega ravimit, väikseimat manustamissagedust ja lühimat ravi kestust, mis on piisav sümptomite kontrolli alla saamiseks.

Lebsanan sisaldab toimeainena takroliimust, kaltsineuriini inhibiitorit. Transplantatsiooni patsientidel on pikaajalist süsteemset eksponeeritust intensiivsele immunosupressioonile pärast kaltsineuriini inhibiitorite süsteemset manustamist seostatud suurenenud riskiga lümfoomide ja pahaloomuliste nahakasvajate tekkeks. Takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomulise kasvaja, sealhulgas naha (nt naha T-rakuline lümfoom) ja muud tüüpi lümfoomi ning nahavähi juhtusid (vt lõik 4.8). Lebsanan salvi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkus, ega patsientidel, kes saavad immunosupressiooni põhjustavat ravi.

Takroliimusega ravitud atoopilise dermatiidiga patsientidel ei ole täheldatud takroliimuse märkimisväärset süsteemset sisaldust.

Kliinilistes uuringutes kirjeldati aeg-ajalt (0,8%) lümfadenopaatiat. Enamik neist juhtudest olid seotud infektsioonidega (nahk, hingamisteed, hammas) ja lahenesid sobiva antibiootikumraviga. Immunosupressiivsel raviskeemil (nt süsteemne takroliimus) transplantatsiooni patsientidel on suurenenud risk lümfoomi tekkeks; seetõttu tuleb Lebsanan'i saavaid patsiente lümfadenopaatia korral hoolikalt jälgida, et olla kindel lümfadenopaatia lahenumises. Enne ravi algust tekkinud lümfadenopaatiat tuleb uurida ja jälgida. Lümfadenopaatia püsimisel tuleb uurida selle põhjust täpsemalt. Kui lümfadenopaatia põhjus ei ole selge või tegemist on ägeda infektsioosse mononukleosisega, tuleb kaaluda Lebsanan salvi kasutamise lõpetamist.

Takroliimuse salvi efektiivsust ja ohutust kliiniliselt avaldunud infektsiooniga atoopilise dermatiidi ravis ei ole hinnatud. Enne Lebsanan salviga ravi alustamist tuleks ravitavates piirkondades kliiniliselt avaldunud infektsioonid välja ravida. Atoopilise dermatiidiga patsientidel on eelsoodumus pindmiste nahainfektsioonide tekkeks. Ravi Lebsanan'iga võib olla seotud suurema riskiga follikuliidi ja herpesviirusinfektsioonide (*herpes simplex* dermatiit [*eczema herpeticum*], lihtohatis [*herpes simplex*] ja Kaposi ohatiseruption) tekkeks (vt lõik 4.8). Nende infektsioonide korral tuleb hinnata Lebsanan salvi kasutamisest saadava kasu ja võimalike riskide suhet.

Kahe tunni jooksul enne ja pärast Lebsanan salvi manustamist ei tohi samale nahapiirkonnale kanda nahka niisutavaid vahendeid. Teiste paiksete preparaatide samaaegset kasutamist ei ole hinnatud. Süsteemsete steroidide või immunosupressiivsete ainete samaaegse kasutamise kogemused puuduvad.

Hoolikalt tuleb vältida salvi sattumist silma ja limaskestadele. Kui salv satub kogemata nendesse piirkondadesse, tuleb see korralikult ära pühkida ja/või veega maha loputada.

Lebsanan salvi kasutamist koos oklusioonidemega ei ole uuritud. Oklusioonidemete kasutamine ei ole soovitatav.

Nagu iga paikse ravimi puhul, tuleb pärast ravimi manustamist pesta käed (kui ei ole näidustatud ravimi manustamine käte raviks).

Takroliimus metaboliseerub ulatuslikult maksas ja kuigi pärast paikset manustamist on selle kontsentratsioon veres väike, tuleb maksapuudulikkusega patsientidel kasutada salvi ettevaatusega (vt lõik 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Takroliimusesalvi koostoimeid paiksete ravimitega ei ole uuritud.

Takroliimus ei metaboliseeru inimese nahas, mis tähendab, et takroliimuse metabolismi mõjutavad koostoimed nahas ei ole võimalikud.

Süsteemselt saadav takroliimus metaboliseerub maksa tsütokroomi P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel. Pärast takroliimuse salvi paikset manustamist on takroliimuse süsteemne sisaldus väike (< 1,0 ng/ml) ja on ebatõenäoline, et CYP3A4 inhibeervate ravimite samaaegne kasutamine seda mõjutab. Siiski ei saa koostoimete võimalust välistada ja seetõttu tuleb olla ettevaatlik teadaolevate CYP3A4 inhibiitorite (nt erütromütsiin, itrakonool, ketokonool ja diltiaseem) samaaegsel süsteemsel manustamisel ulatusliku ja/või erütrodermiaga kulgeva haigusega patsientidele.

Lapsed

2...11-aastastel lastel on tehtud koostoimeuuring valguga konjugeeritud *Neisseria meningitidis*'e C-serorühma vastase vaktsiiniga. Mõju vaktsineerimisjärgsele esmasele immuunvastusele, immuunmälu tekkele ega humoraalsele ja rakulisele immuunsusele ei täheldatud (vt lõik 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

Andmed mõju kohta viljakusele puuduvad.

Rasedus

Takroliimusesalvi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud süsteemsel manustamisel kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada.

Lebsanan salvi ei tohi raseduse ajal kasutada, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Inimuuringute andmed näitavad, et pärast süsteemset manustamist eritub takroliimus rinnapiima. Kuigi kliinilised andmed näitavad, et takroliimuse salvi kasutamisel on ravimi süsteemne sisaldus väike, ei ole takroliimuse salvi kasutamise ajal soovitatav last rinnaga toita.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lebsanan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes tekkis ligikaudu 50% patsientidest manustamiskohas kõrvaltoimena mingit tüüpi nahaärritus. Põletustunne ja sügelus olid väga sagedad, tavaliselt kerge kuni keskmise raskusega ning lahenesid tavaliselt ühe nädala jooksul alates ravi alustamisest. Sage nahaärritusena avalduv kõrvaltoime oli erüteem. Sageli täheldati manustamiskohas ka soojustunnet, valu, paresteesiat ja löövet. Sageli esines alkoholi talumatust (näoõhetus või nahaärritus pärast alkohoolse joogi tarvitamist).

Patsientidel võib olla suurenenud risk follikuliidi, akne ja *herpes*-viirusinfektsioonide tekkeks.

Arvatavalt raviga seotud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemide klasside kaupa. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage $\geq 1/10$	Sage $\geq 1/100$, $< 1/10$	Aeg-ajalt $\geq 1/1000$, $< 1/100$	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Paiksed nahainfektsioonid sõltumata spetsiifilisest etioloogiast, sealhulgas, kuid mitte ainult: <i>eczema herpeticum</i> , follikuliit, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes</i> -viirusinfektsioon, Kaposi tuulerõugetaoline lööve*		Silma herpesinfektsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired		Alkoholitlumatus (näoõhetus või nahaärritus pärast alkohoolse joogi tarvitamist)		
Närvisüsteemi häired		Paresteesiad ja düsesteesiad (hüperesteesia, põletustunne)		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Sügelus, nahaärritus ^s	Akne*	Roosvistrik* Läätslaik*

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamiskoha põletustunne, manustamiskoha sügelus	Manustamiskoha soojus, manustamiskoha erüteem, manustamiskoha valu, manustamiskoha ärritus, manustamiskoha paresteesia, manustamiskoha lööve, manustamiskoha ülitundlikkus [§]		Manustamiskoha turse*
Uuringud				Ravimi suurenenud sisaldus veres* (vt lõik 4.4.)

* Kõrvaltoimest teatati ravimi turuletuleku järgselt

[§] Kõrvaltoimest teatati Lebsanan 1 mg/g salvi III faasi kliinilise uuringu ajal

Turuletulekujärgselt

Takroliimuse salvi kasutataval patsientidel on kirjeldatud pahaloomuliste kasvajate, sealhulgas naha (nt naha T-rakulised lümfoomid) ja muud tüüpi lümfoomid ning nahavähi juhtusid (vt lõik 4.4).

Säilitusravi

Keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutel ja lastel tehtud säilitusravi (manustamine kaks korda nädalas) uuringus täheldati kontrollrühmaga võrreldes sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid: impetiigo manustamiskohas (7,7% lastest) ja infektsioon manustamiskohas (6,4% lastest ja 6,3% täiskasvanutest).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Paiksel manustamisel on üleannustamine ebatõenäoline.

Kui salvi on sisse võetud, siis võib vajaduse korral kasutada üldisi toetavaid võtteid. Muuhulgas võib rakendada eluliste näitajate ja kliinilise seisundi jälgimist. Arvestades salvi vehiikuli iseloomu, ei ole oksendamise esilekutsumine ega maoloputus soovitatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised dermatoloogilised preparaadid, ATC kood: D11AH01

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Takroliimuse toimemehhanism atoopilise dermatiidi puhul ei ole täielikult selge. Täheldatud on allpool toodud toimeid, kuid nende kliiniline tähendus atoopilise dermatiidi puhul ei ole teada.

Spetsiifilise tsütoplasma immunofiliiniga (FKBP12) seondudes inhibeerib takroliimus T-rakkudes kaltsiumsõltuvad signaaliülekanne rajad, takistades sellega IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide (nt GM-CSF, TNF- α ja IFN- γ) transkriptsiooni ning sünteesi.

In vitro katsetes inimese normaalsest nahast isoleeritud Langerhansi rakkudega vähendas takroliimus T-rakke stimuleerivat toimet. Samuti on näidatud, et takroliimus inhibeerib põletikumediaatorite vabanemist naha nuumrakkudest, basofiilidest ja eosinofiilidest.

Loomadel pärssis takroliimuse salv põletikureaktsioone inimese atoopilisele dermatiidile sarnastes eksperimentaalsetes ja spontaansetes dermatiidimudelites. Takroliimusesalv ei vähendanud loomadel naha paksust ega põhjustanud naha atroofiat.

Atoopilise dermatiidiga patsientidel seostati takroliimuse salvi kasutamisel nahakahjustuste paranemist vähenenud Fc-retseptorite ekspressiooniga Langerhansi rakkudes ja nende hüperstimuleeriva toime vähenemisega T-rakkudele. Takroliimuse salv ei mõjuta inimesel kollageeni sünteesi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Takroliimuse salvi efektiivsust ja ohutust hinnati enam kui 18 500 patsiendil, keda raviti takroliimuse salvidega I kuni III faasi kliinilistes uuringutes. Järgnevalt on toodud kuue suurema uuringu andmed.

Kuuekuulises mitmekesuselises topeltpimedas randomiseeritud uuringus manustati 1 mg/g takroliimuse salvi kaks korda ööpäevas keskmise raskusega või raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanutele; võrdluseks kasutati paiksel kortikosteroidil baseeruvat raviskeemi (0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ning 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale). Esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse määr kolmandal kuul, määratletuna kui nende patsientide osakaal, kellel ilmnis ravieelse ja kolmanda kuu vahelisel ajal ekseemist haaratud ala ja raskusastme modifitseeritud indeksi mEASI (*modified Eczema Area and Severity Index*) vähemalt 60% paranemine. Ravivastuse määr 1 mg/g-list takroliimust saanud rühmas (71,6%) oli oluliselt suurem kui paiksel kortikosteroidil baseeruvat ravi saavas rühmas (50,8%; $p < 0,001$; tabel 1). Ravivastuse määrad kuuendal ravikuul olid võrreldavad kolmandal kuul saadud tulemustega.

Tabel 1. Takroliimus 1 mg/g salvi efektiivsus 3. kuul võrreldes paikse kortikosteroidiga

	Paikse kortikosteroidiga raviskeemid [§] (n = 485)	1 mg/g takroliimus (n = 487)
Ravivastuse määr: mEASI paranemine \geq 60% (esmane tulemusnäitaja) ^{§§}	50,8%	71,6%
Paranemine \geq 90% arsti üldise hinnangu põhjal	28,5%	47,7%

§ Paikse kortikosteroidiga raviskeem = 0,1% hüdrokortisoonbutüraat kehatüvele ja jäsemetele ja 1% hüdrokortisoonatsetaat näole ja kaelale

§§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas ravirühmas sarnased. Takroliimusravi saavas rühmas ilmnemise sagedamini põletustunne nahal, *herpes simplex*, alkoholitalumatus (näoõhetus või naha tundlikkuse suurenemine pärast alkoholi tarvitamist), naha kipitus, hüperesteesia, akne ja naha seenpõletik. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajates.

Teises uuringus keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidiga 2...15-aastastel lastel kasutati raviks kaks korda ööpäevas 0,3 mg/g takroliimuse salvi, 1 mg/g takroliimuse salvi või 1% hüdrokortisoonatsetaadi salvi. Esmane tulemusnäitaja oli raviperioodi keskmine mEASI kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) protsendina algsest väärtusest. Selle mitmekesuselise, topeltpimeda, randomiseeritud uuringu tulemused näitasid, et 0,3 mg/g ja 1 mg/g takroliimuse salv oli oluliselt efektiivsem (mõlemal juhul $p < 0,001$) kui 1% hüdrokortisoonatsetaadi salv (tabel 2).

Tabel 2. Takroliimuse salvide efektiivsus 3. nädalal võrreldes hüdrokortisoonatsetaadi 1% salviga

	Hüdrokortisoonatsetaat 1% (n = 185)	0,3 mg/g takroliimus (n = 189)	1 mg/g takroliimus (n = 186)
mEASI mediaanväärtus protsendina ravieelsest keskmisest AUC-st (esmane tulemusnäitaja) [§]	64,0%	44,8%	39,8%
Paranemine \geq 90% arsti üldise hinnangu põhjal	15,7%	38,5%	48,4%

§ väiksemad väärtused = suurem paranemine

Naha lokaalse põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmades suurem kui hüdrokortisooni rühmas. Sügelus vähenes ajaga takroliimuse rühmades, kuid mitte hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajates.

Kolmanda mitmekeskuselise topeltpimeda randomiseeritud uuringu eesmärk oli hinnata 0,3 mg/g takroliimuse salvi efektiivsust ja ohutust üks või kaks korda ööpäevas manustatuna võrreldes 1% hüdrokortisoonatsetaadi salvi manustamisega kaks korda ööpäevas keskmise raskusega või raske atoopilise dermatiidiga lastel. Ravi kestis kuni kolm nädalat.

Tabel 3. Takroliimuse salvide efektiivsus 3. nädalal võrreldes hüdrokortisoonatsetaadi 1% salviga

	Hüdrokortisoonatsetaadi 1%	0,3 mg/g takroliimuse Üks kord ööpäevas (n = 207)	0,3 mg/g takroliimuse Kaks korda ööpäevas (n = 210)
mEASI mediaanväärtuse protsendi [§]	47,2%	70,0%	78,7%
Paranemine \geq 90% arsti üldise hinnangu põhjal	13,6%	27,8%	36,7%

§ suuremad väärtused = suurem paranemine

Esmane tulemusnäitaja määratleti kui mEASI protsendi vähenemine ravieelsest ravi lõpuni. Statistiliselt oluliselt paremat paranemist täheldati 0,3 mg/g takroliimuse salvi kasutamisel üks kord ja kaks korda ööpäevas võrreldes hüdrokortisoonatsetaadi salviga kaks korda ööpäevas (mõlemal juhul $p < 0,001$). Ravi 0,3 mg/g takroliimuse salviga kaks korda ööpäevas oli efektiivsem kui üks kord ööpäevas manustades (tabel 3). Naha lokaalse põletustunde esinemissagedus oli takroliimusega ravitud rühmades suurem kui hüdrokortisooni rühmas. Kogu uuringu vältel ei leitud kummaski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajates.

Neljandas uuringus said ligikaudu 800 patsienti (vanuses ≥ 2 aastat) 1 mg/g takroliimuse salvi vahelduvalt või pidevalt pikaajalises avatud ohutuse uuringus kuni neli aastat. 300 patsienti said ravi vähemalt kolm aastat ja 79 patsienti said ravi vähemalt 42 kuud. Lähtudes EASI skoori muutustest võrreldes ravieelsest ja haaratud kehapiindala suurusest, saavutati kõigil patsientidel olenemata east atoopilise dermatiidi paranemine kõigis järgmistes ajapunktides. Lisaks ei tekkinud kogu kliinilise uuringu jooksul efektiivsuse vähenemise ilminguid. Vanusest olenemata oli kõigil patsientidel kõrvaltoimete üldine esinemissagedus uuringu jätkudes langustendentsiga. Kolm kõige sagedamat kõrvaltoimet olid gripilaadsed sümptomid (külmetushaigus, nohu, gripp, ülemiste hingamisteede infektsioon jne), sügelus ja põletustunne nahal. Selles pikaajalises uuringus ei ilmnenud ühtegi lühemates ja/või varasemates uuringutes registreerimata kõrvaltoimet.

Takroliimuse salvi efektiivsust ja ohutust kerge kuni raske atoopilise dermatiidi säilitusravis hinnati kokku 524 patsiendil kahes ühesuguse ülesehitusega III faasi mitmekeskuselises uuringus, millest üks tehti täiskasvanud (≥ 16 -aastastel) patsientidel ja teine lastel (2...15-aastased). Mõlemas uuringus alustasid ägeda haigusega patsiendid avatud raviperioodi, mille vältel nad määrisid nahakahjustusi maksimaalselt kuue nädala vältel kaks korda ööpäevas takroliimuse salviga, kuni eeldefineeritud paranemise skoori (uurija üldhinnang [*Investigator's Global Assessment*, IGA] ≤ 2 , s.t puhas nahk, peaaegu puhas nahk või kerged haigusnähud) saavutamiseni. Seejärel alustati topeltpimedat haiguse kontrolli all hoidmise perioodi, mis kestis kuni 12 kuud. Patsiendid said randomiseeritud ravi kas takroliimusesalviga (täiskasvanud 1 mg/g; lapsed 0,3 mg/g) või salvi vehiikuliga, mida määrati nahale üks kord ööpäevas kahel päeval nädalas (esmaspäeviti ja neljapäeviti). Haiguse ägenemisel raviti patsiente avatud meetodil takroliimusesalviga kaks korda ööpäevas maksimaalselt kuue nädala vältel, kuni IGA skoor saavutas väärtuse ≤ 2 .

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli haiguse selliste ägenemiste arv, mis vajasid haiguse kontrolli all hoidmise perioodis „olulist terapeutilist sekkumist“, mis oli uuringus määratletud kui IGA väärtus ägenemise esimesel päeval vahemikus 3...5 (s.t keskmise raskusega, raske või väga raske haigus) ja mis nõudis ravi kauem kui 7 päeva. Mõlemas uuringus täheldati takroliimuse salvi

kasutamisel kaks korda nädalas 12 kuu vältel kerge kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide koondrühmas kontrollgrupiga võrreldes nii esmase kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas olulist paremust. Ka keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide alamrühma analüüsimisel olid need erinevused statistiliselt olulised (tabel 4). Neis uuringutes ei täheldatud mitte ühtegi sellist kõrvaltoimet, mida varem ei olnud esinenud.

Tabel 4. Takroliimuse salvide efektiivsus võrreldes vehiikuliga (keskmise raskusega kuni raske alamrühm)

	Täiskasvanud, ≥ 16 aastat		Lapsed, 2...15 aastat	
	1 mg/g takroliimus kaks korda nädalas	Vehiikul kaks korda nädalas (n = 73)	0,3 mg/g takroliimus kaks korda nädalas (n = 78)	Vehiikul kaks korda nädalas (n = 75)
Ägenemiste mediaanarv, mis vajasis olulist sekkumist kohandatuna riski aja suhtes (patsientide %, kellel ei tekkinud olulist sekkumist vajanud ägenemisi)	1,0 (48,8%)	5,3 (17,8%)	1,0 (46,2%)	2,9 (21,3%)
Mediaanaeg esimese ägenemiseni, mis vajas olulist sekkumist	142 päeva	15 päeva	217 päeva	36 päeva
Ägenemiste mediaanarv, kohandatud riski aja suhtes (ühegi ägenemisperioidita patsientide %)	1,0 (42,5%)	6,8 (12,3%)	1,5 (41,0%)	3,5 (14,7%)
Mediaanaeg esimese ägenemiseni	123 päeva	14 päeva	146 päeva	17 päeva
Keskmine (SD) protsent haiguse ägenemise ravi päevadest	16,1 (23,6)	39,0 (27,8)	16,9 (22,1)	29,9 (26,8)

Nii esmase tulemusnäitaja kui ka peamiste teiseste tulemusnäitajate osas oli $p < 0,001$ takroliimuse 1 mg/g salvi (täiskasvanud) ja 0,3 mg/g salvi (lapsed) kasuks

2...11-aastastel keskmise raskusega kuni raske atoopilise dermatiidiga lastel tehti seitsmekuuline topeltpime randomiseeritud paralleelrühmadega uuring. Ühes rühmas said patsiendid (n = 121) takroliimuse 0,3 mg/g salvi kolme nädala jooksul kaks korda ööpäevas ja seejärel üks kord ööpäevas kuni nahakahjustuse taandumiseni. Võrdlusrühmas said patsiendid (n = 111) kahe nädala jooksul kaks korda ööpäevas 1% hüdrokortisoonatsetaadi salvi (HA) peale ja kaelale ning 0,1% hüdrokortisoonbutüraadi salvi kehatüvele ja jäsemetele, seejärel HA kaks korda ööpäevas kõigile haaratud piirkondadele. Sellel ajavahemikul tehti kõigile patsientidele ja kontrollrühma liikmetele (n = 44) valguga konjugeeritud vaktsiiniga *Neisseria meningitidis*'e C-serorühma vastane esmane immuniseerimine ja kordusimmuniseerimine.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli immuunvastuse määr vaktsineerimisele, mis oli määratletud patsientide protsentuaalse osakaaluna, kellel oli 5. nädala visiidiil seerumi bakteritsiidsete antikehade (SBA) tiiter ≥ 8 . Immuunvastuse määra analüüs 5. nädalal näitas ravirühmades samaväärseid tulemusi (hüdrokortisoon 98,3%, takroliimusesalvi 95,4%; 7...11-aastased: 100% mõlemas rühmas). Tulemused kontrollrühmas olid sarnased.

Mõju vaktsineerimisjärgsele esmasele immuunvastusele ei olnud.

Lebsanan 1 mg/g salvi kliinilised efektiivsus- ja ohutusandmed

Mitmekeskuselisse, randomiseeritud, topeltpimedasse platseebokontrolliga, kolme rühmaga, terapeutilise samaväärsuse paralleeluuringusse kaasati 650 täiskasvanud patsienti. Ravi kestis kuni kuus nädalat. 650 patsienti randomiseeriti ja jaotati suhtes 2 : 2 : 1 Lebsanan 1 mg/g salvi, innovatiivse 1 mg/g takroliimusesalvi või platseebo [vehiikul (salvi alus)] rühma. Patsientidele manustati kuue nädala kestel kaks korda nädalas ühte uuritavatest ravimitest suhtes 2 : 2 : 1. Ravirühm määrati randomiseerimisel. Ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks külastasid patsiendid kliinikut üheksa korda.

Kõigi esmaste ja teiseste tulemusnäitajate hindamisel kasutati protokollikohasesse (*per-protocol*, PP) ja ravikavatsuslikku (*intent-to-treat*, ITT) rühma arvatud patsiente. 650 patsiendist 547 kvalifitseerusid PP rühma; 630 patsienti kvalifitseerusid ITT rühma. Esmane tulemusnäitaja oli määratletud kui PP ja ITT rühmade EASI koguskoori keskmine % muutus ravieelsest.

Tabel 5. Keskmine EASI skoor PP rühmas:

Näitaja	Lebsanan 1 mg/g salv (n = 220)	Referentsravimi 1 mg/g salv (n = 224)	Platseebo (n = 103)
Keskmine (SD) EASI ravieelne koguskoor	15,35 (12,150)	15,51 (11,486)	14,73 (12,203)
Keskmine (SD) EASI koguskoor uuringu lõpus (6. nädal)	3,25 (4,899)	3,03 (4,962)	8,71 (10,593)
EASI ravieelse koguskoori absoluutne muutus kuni ravi lõpuni	12,307 (10,2213)	12,525 (9,9890)	6,282 (5,9339)

Tabel 6. Keskmine EASI skoor ITT rühmas

Näitaja	Lebsanan 1 mg/g salv (n = 253)	Referentsravimi 1 mg/g salv (n = 251)	Platseebo (n = 126)
Keskmine (SD) EASI ravieelne koguskoor	15,28 (11,835)	15,28 (11,356)	14,63 (11,501)
Keskmine (SD) EASI koguskoor uuringu lõpus (6. nädal)	3,68 (5,968)	3,20 (5,461)	9,84 (11,863)
EASI ravieelse koguskoori absoluutne muutus kuni ravi lõpuni	11,975 (9,9381)	12,012 (9,9221)	6,636 (6,7981)

Tabel 7. Lebsanan 1 mg/g salvi efektiivsus vs. referentsravimi 1 mg/g salv 6. nädalal

Näitajad	Lebsanan 1 mg/g salv vs. referentsravimi 1 mg/g salv kaks korda ööpäevas
EASI koguskoori keskmine % muutus algväärtustest PP rühmas	-2,23% (95% CI: -8,60% kuni 4,13%) (n = 547)
EASI koguskoori keskmine % muutus algväärtustest ITT rühmas	-3,52% (95% CI: -11,01% kuni 3,97%) (n = 630)

Terapeutilise samaväärsuse osas jäi PP rühmas EASI koguskoori keskmine % muutuse (algväärtustega võrreldes) erinevuse 95% usaldusvahemik katsetataval ravimil innovatiivse ravimiga võrreldes eelnevalt kindlaks määratud piiridesse (-15,00 %, 15,00 %).

Tabel 8. Lebsanan 1 mg/g salvi ja referentsravimi 1 mg/g salvi efektiivsus võrreldes platseeboga 6. nädalal

Näitajad	Lebsanan 1 mg/g salv kaks korda ööpäevas	Referentsravimi 1 mg/g salv kaks korda ööpäevas
EASI koguskoori keskmine % muutus algväärtustest PP rühmas võrreldes platseeboga	28,46% (97,5% usaldusvahemik 19,62% kuni 37,30%) (n = 547)	30,70% (97,5% usaldusvahemik 21,88% kuni 39,51%) (n = 547)

EASI koguskoori keskmine % muutus algväärtustest ITT rühmas võrreldes platseeboga	35,26% (97,5% usaldusvahemik 25,12% kuni 45,41%) (n = 630)	38,78% (97,5% usaldusvahemik 28,62% kuni 48,95%) (n = 630)
---	--	--

Lebsanan 1 mg/g salvi võrdluses platseeboga ja referentsravimi 1 mg/g salvi võrdluses platseeboga on EASI koguskoori keskmise % muutuse (algväärtustega võrreldes) erinevuse 97,5% usaldusvahemiku alumine piir PP rühmas suurem kui 0, mis tõendab Lebsanan 1 mg/g salvi ja referentsravimi 1 mg/g salvi paremust võrreldes platseeboga.

Enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus ja iseloom olid mõlemas takroliimuse salvi ravirühmas sarnased. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid manustamiskoha valu, manustamiskoha sügelus, sügelus, naha põletustunne, manustamiskoha ülitundlikkus, nahaärritus, paapulid manustamiskohal, manustamiskoha soojus ja atoopiline dermatiit. Kogu uuringu vältel ei leitud üheski ravirühmas kliiniliselt olulisi muutusi laboratoorsetes väärtustes ega elulistest näitajates.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilised andmed on näidanud, et pärast paikset manustamist on takroliimuse kontsentratsioon süsteemses ringes väike ja (kui see on mõõdetav) mõõduv.

Imendumine

Tervetel inimestel teostatud uuringute andmed näitavad, et pärast ühekordset või korduvat takroliimuse salvi paikset manustamist on selle süsteemne sisaldus väike või puudub üldse.

Enamikul atoopilise dermatiidiga patsientidest (täiskasvanud ja lapsed), keda raviti ühekordselt või korduvalt takroliimuse salviga (0,3/1 mg/g), ja imikutel alates 5 kuu vanusest, keda raviti takroliimuse salviga (0,3 mg/g), oli takroliimuse kontsentratsioon veres < 1,0 ng/ml. Juhul, kui leiti veres suuremat kontsentratsiooni kui 1,0 ng/ml, oli see mõõduv. Süsteemne sisaldus suureneb koos ravitava nahapiirkonna suurenemisega. Kuid naha paranedes vähenevad nii paikse imendumise ulatus kui ka kiirus. Nii täiskasvanutel kui ka lastel, kellel ravitakse keskmiselt 50% kehapindalast, on takroliimuse salvist saadava takroliimuse süsteemne sisaldus (s.o. AUC) ligikaudu 30 korda väiksem kui suukaudse immunosupressiivse ravi korral neeru- ja maksatransplantaadiga patsientidel. Ei ole teada, milline on väikseim kontsentratsioon veres, mille juures on veel täheldatav süsteemne toime. Patsientidel (täiskasvanud ja lapsed), keda raviti takroliimusesalviga pika aja jooksul (kuni üks aasta), ei tekkinud takroliimuse süsteemse kumuleerumise ilminguid.

Jaotumine

Et takroliimusesalvi kasutamisel on süsteemne sisaldus väike, ei peeta takroliimuse ulatuslikku (> 98,8%) seondumist plasmavalkudega kliiniliselt oluliseks.

Pärast takroliimusesalvi paikset manustamist tungib takroliimuse selektiivselt nahka, kusjuures difundeerumine süsteemsesse ringesse on minimaalne.

Biotransformatsioon

Inimese nahas ei olnud takroliimuse metabolism jälgitav. Süsteemses ringluses olev takroliimuse metaboliseerub ulatuslikult maksas CYP3A4 vahendusel.

Eritumine

Intravenoosel manustamisel on takroliimuse kliirens väike. Organismi keskmine kogukliirens on ligikaudu 2,25 l/h. Süsteemsel saadava takroliimuse kliirens võib olla väiksem raske maksakahjustusega patsientidel ja patsientidel, keda ravitakse samal ajal ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid.

Pärast salvi korduvat paikset manustamist hinnati takroliimuse keskmiseks poolväärtusajaks täiskasvanutel 75 tundi ja lastel 65 tundi.

Lapsed

Takroliimuse farmakokineetika paiksel manustamisel on sarnane täiskasvanutel kirjeldatuga, minimaalse süsteemse sisaldusega ja kumulatsioonile viitavate märkide puudumisega (vt eespool).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus ja paikne talutavus

Takroliimuse salvi või salvi vehiikuli korduv paikne manustamine rottidele, küülikutele ja minisigadele oli seotud kergete nahamuutustega, näiteks erüteemi, turse ja paapulite tekkega.

Takroliimuse pikaajaline lokaalne manustamine rottidele põhjustas süsteemset toksilisust, sealhulgas muutusi neerudes, pankreases, silmades ja närvisüsteemis. Muutused olid seotud takroliimuse ulatuslikust transdermaalsest imendumisest tingitud suure süsteemse sisaldusega närilistel. Veidi väiksem kehamassi juurdekasv emastel minisigadel oli ainus süsteemne toime, mida ravimaine suure kontsentratsiooniga (3%) salvide korral täheldati.

Küülikud olid eriti tundlikud intravenoosse takroliimuse manustamise suhtes, neil täheldati pöörduva loomuga kardiotoksilisi toimeid.

Mutageensus

In vitro ja *in vivo* katsed ei näidanud takroliimuse genotoksilist potentsiaali.

Kartsinogeensus

Süsteemse kartsinogeensusu uuringutes hiirtel (18 kuud) ja rottidel (24 kuud) takroliimuse kartsinogeensusust ei ilmnenu.

24 kuud kestnud nahakartsinogeensusu uuringutes hiirtel 1 mg/g salviga nahatumoreid ei täheldatud. Samas uuringus ilmnis lümfoomi esinemissageduse suurenemine, mis oli seotud suure süsteemse sisaldusega.

Fotokartsinogeensusu uuringutes kasutati karvkatteta albiinohiirtel pikaajaliselt takroliimuse salvi koos UV-kiiritusega. Takroliimusega ravitud loomadel vähenes statistiliselt oluliselt aeg nahatumori (lamerakuline kartsinoom) tekkeni ja suurenes tuumorite arv. On ebaselge, kas see takroliimuse mõju on seotud süsteemse immunosupressiooni või paikse toimega. Riski inimestele ei saa täielikult välistada, kuna paikse immunosupressiooni võimalus takroliimuse salvi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel ja küülikutel täheldati embrüo- ja lootetoksilisust, kuid ainult annustes, mis põhjustasid olulist toksilisust emasloomadel. Takroliimuse suurte subkutaansete annuste juures leiti isastel rottidel seemnerakkude funktsioonihäireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Valge vaseliin
Vedel parafiin
Propüleenkarbonaat
Valge mesilasvaha
Tahke parafiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata tuub: 3 aastat

Pärast esmakordset avamist: 90 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumlaminaadist tuub, mis on seestpoolt kaetud väikese tihedusega polüetüleeniga kihiga ja suletud valge polüpropüleenist keeratava korgiga.

Pakendi suurused: 10 g, 30 g ja 60 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Noramed
Meistrų 8A
LT-02189 Vilnius
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

956817

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2020