

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Carelimus 0,1 %unguento

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di unguento contiene tacrolimus monoidrato corrispondente a 1,0 mg di tacrolimus.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento.

Unguento bianco tendente leggermente al giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Carelimus 0,1% unguento è indicato negli adulti e negli adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni).

#### Trattamento delle riacutizzazioni

*Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)*

Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave negli adulti che non rispondono adeguatamente o che sono intolleranti alle terapie convenzionali, quali i corticosteroidi topici.

#### Trattamento di mantenimento

Trattamento della dermatite atopica da moderata a grave per la prevenzione delle riacutizzazioni e per il prolungamento degli intervalli liberi da esacerbazioni in pazienti con riacutizzazioni molto frequenti (per esempio 4 o più volte l'anno) che abbiano manifestato una risposta iniziale a un trattamento della durata massima di 6 settimane con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Carelimus deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Tacrolimus è disponibile in due dosaggi, tacrolimus 0,03% e tacrolimus 0,1% unguento.

#### Posologia

#### Trattamento delle riacutizzazioni

Carelimus può essere utilizzato per il trattamento di breve durata e per il trattamento intermittente a lungo termine. Il trattamento non deve essere continuo per lunghi periodi di tempo. Il trattamento con Carelimus deve iniziare alla prima comparsa dei segni e dei sintomi. Ciascuna zona affetta della cute deve essere trattata con Carelimus unguento fino a che le lesioni siano scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve. Di conseguenza, i pazienti sono considerati idonei al trattamento di mantenimento (vedere sotto). Ai primi segni di ricomparsa (riacutizzazioni) dei sintomi della malattia, il trattamento deve essere ripristinato.

*Uso negli adulti e negli adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)*

Il trattamento deve iniziare con Carelimus 0,1% due volte al giorno e deve continuare fino alla scomparsa della lesione. Se i sintomi si ripresentano, è necessario ricominciare il trattamento con Carelimus 0,1% due volte al giorno. Se le condizioni cliniche lo consentono, è opportuno tentare di ridurre la frequenza delle applicazioni o utilizzare il dosaggio inferiore, tacrolimus 0,03% unguento.

Generalmente si osserva un miglioramento entro una settimana dall'inizio del trattamento. Se dopo due settimane di trattamento non si riscontrano segni di miglioramento, si dovranno considerare altre opzioni di trattamento.

#### *Popolazione anziana*

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana. Tuttavia, l'esperienza clinica disponibile per questa categoria di pazienti non ha indicato la necessità di modificare il dosaggio.

#### *Popolazione pediatrica*

I bambini in età compresa fra i 2 e i 16 anni devono utilizzare solo tacrolimus 0,03% unguento. Carelimus unguento non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 2 anni fino a che non saranno disponibili ulteriori dati.

#### Trattamento di mantenimento

I pazienti che rispondono fino a 6 settimane di trattamento con tacrolimus unguento due volte al giorno (lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve) sono idonei al trattamento di mantenimento.

#### *Adulti e adolescenti (di età uguale o superiore ai 16 anni)*

I pazienti adulti (di età uguale o superiore ai 16 anni) devono usare Carelimus 0,1% unguento. Carelimus unguento deve essere applicato una volta al giorno due volte alla settimana (ad esempio, lunedì e giovedì) sulle zone di solito colpite dalla dermatite atopica per prevenire le riacutizzazioni. Tra le applicazioni devono trascorrere 2-3 giorni di sospensione dal trattamento con Carelimus.

Dopo 12 mesi di trattamento, il medico deve rivalutare la condizione del paziente per decidere se continuare il trattamento di mantenimento, in assenza di dati sulla sicurezza del trattamento di mantenimento oltre i 12 mesi.

Qualora si presentino nuovamente segni di riacutizzazione, dovrà essere ripristinato il trattamento due volte al giorno (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

#### *Popolazione anziana*

Non sono stati condotti studi specifici nella popolazione anziana (vedere paragrafo precedente sul trattamento delle riacutizzazioni).

#### *Popolazione pediatrica*

I bambini in età compresa fra i 2 e i 16 anni devono utilizzare solo tacrolimus 0,03% unguento. Carelimus unguento non deve essere usato in bambini al di sotto dei 2 anni di età finché non saranno disponibili ulteriori dati.

#### Modo di somministrazione

Si deve applicare un sottile strato di Carelimus unguento sulle zone affette o di solito affette della cute. Carelimus unguento può essere applicato su qualsiasi parte del corpo, compresi viso, collo e zone soggette a flessione, ad eccezione delle membrane mucose. Carelimus unguento non deve essere applicato con bendaggi occlusivi in quanto non sono stati condotti studi su questo modo di somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere avvertiti di non fare il bagno, la doccia o nuotare immediatamente dopo l'applicazione dell'unguento; l'acqua può rimuovere il medicinale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai macrolidi in generale o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Durante l'uso di Carelimus unguento deve essere ridotta l'esposizione della cute alla luce del sole e deve essere evitato l'uso della luce ultravioletta (UV) emessa da solarium e la terapia con UVB o UVA in combinazione con psoraleni (PUVA) (vedere paragrafo 5.3). Il medico deve suggerire al paziente appropriati metodi di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione solare e la copertura della cute con abbigliamento appropriato. Carelimus unguento non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o pre-maligne.

Lo sviluppo all'interno dell'area trattata di un qualsiasi cambiamento che non sia l'eczema già esistente deve essere rivisto dal medico.

Non è raccomandato l'uso di tacrolimus unguento in pazienti con difetti della barriera cutanea come la sindrome di Netherton, l'ittiosi lamellare, l'eritroderma generalizzato o la malattia da Trapianto Contro l'Ospite (Graft Versus Host Disease) cutanea. Queste condizioni della pelle possono aumentare l'assorbimento sistemico di tacrolimus. Anche la somministrazione orale di tacrolimus per il trattamento di queste condizioni della pelle non è raccomandata. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di aumentati livelli ematici di tacrolimus in presenza di suddette condizioni.

E' necessario prestare attenzione se si applica Carelimus in pazienti con un esteso interessamento cutaneo per un lungo periodo di tempo, in particolar modo nei bambini (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti, in particolare i pazienti pediatrici, devono essere continuamente rivalutati durante il trattamento con Carelimus per valutare la risposta al trattamento e se sia necessario continuare lo stesso.

Nei pazienti pediatrici, dopo 12 mesi, tale rivalutazione deve includere la sospensione del trattamento con Carelimus (vedere paragrafo 4.2).

Il potenziale di immunosoppressione locale cutaneo esiste e può essere alla base dell'aumentata incidenza delle infezioni cutanee batteriche e virali, insieme a casi di neoplasia maligna cutanea, associati al trattamento con tacrolimus unguento (vedere paragrafo 5.1). Il medico prescrittore deve essere a conoscenza di questa possibilità e deve adottare appropriate strategie di minimizzazione del rischio, compresi l'utilizzo del dosaggio inferiore della formulazione, la frequenza delle applicazioni e la durata del trattamento sufficiente a controllare i sintomi.

Carelimus contiene il principio attivo tacrolimus, un inibitore della calcineurina. Nei pazienti trapiantati, l'esposizione sistemica prolungata ad una intensa immunosoppressione dopo somministrazione sistemica di inibitori della calcineurina è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppo di linfomi e di tumori maligni della cute. In pazienti che utilizzavano tacrolimus unguento sono stati riportati casi di tumori maligni, compresi tumori della cute (per esempio linfomi cutanei a cellule T) e altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute (vedere paragrafo 4.8). Carelimus non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti sottoposti a terapie che causano immunosoppressione.

I pazienti con dermatite atopica trattati con tacrolimus non hanno mostrato concentrazioni sistemiche significative di tacrolimus.

Le linfadenopatie riportate negli studi clinici sono state non comuni (0,8%). La maggior parte di questi casi era correlata ad infezioni (cute, tratto respiratorio, denti) e si è risolta con un'appropriata terapia antibiotica. I pazienti trapiantati trattati con una terapia immunosoppressiva (ad esempio tacrolimus sistemico) presentano un maggior rischio di sviluppo di linfomi; quindi i pazienti che ricevono Carelimus e che sviluppano linfadenopatia devono essere controllati per assicurarsi che la linfadenopatia si risolva. Le linfadenopatie presenti al momento di cominciare la terapia devono essere valutate e tenute sotto osservazione. In casi di linfadenopatia persistenti, ne deve essere studiata l'eziologia. In assenza di una chiara eziologia della linfadenopatia o in presenza di mononucleosi infettiva acuta, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Carelimus.

Tacrolimus unguento non è stato valutato per la sua sicurezza ed efficacia nel trattamento di dermatiti atopiche clinicamente infette. Prima di iniziare il trattamento con Carelimus unguento, infezioni cliniche presenti nelle zone del trattamento devono essere eliminate. I pazienti con dermatite atopica sono predisposti ad infezioni superficiali della cute. Il trattamento con Carelimus può essere associato con un aumento del rischio di follicolite e di infezioni virali da herpes (dermatite da herpes simplex [eczema erpetico], herpes simplex [herpes labiale], eruzione varicelliforme di Kaposi) (vedere paragrafo 4.8). In presenza di queste infezioni, deve essere valutato il rapporto tra rischio e beneficio associato con l'uso di Carelimus.

Non devono essere applicati emollienti sulla stessa area nelle 2 ore precedenti o successive all'applicazione di Carelimus unguento. L'utilizzo contemporaneo di altri preparati per uso topico non è stato valutato. Non ci sono esperienze sull'uso concomitante di steroidi sistemici o di agenti immunosoppressivi.

Deve essere posta attenzione nell'evitare il contatto con gli occhi e con membrane mucose. Se dovesse essere accidentalmente applicato su queste zone, l'unguento dovrà essere rimosso con cura e/o sciacquato con acqua.

Non è stato studiato nei pazienti l'uso di tacrolimus unguento con bendaggi occlusivi. Non è raccomandato l'uso di bendaggi occlusivi.

Come per tutti i prodotti medicinali per uso topico, i pazienti devono lavare le mani dopo l'applicazione, a meno che le mani non rientrino anch'esse nell'area da trattare.

Tacrolimus è ampiamente metabolizzato nel fegato e, sebbene le concentrazioni ematiche a seguito di terapia topica siano basse, l'unguento deve essere usato con prudenza nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati condotti studi di interazione di farmaci per uso topico con tacrolimus unguento.

Tacrolimus non viene metabolizzato nella cute umana; ciò indica che non sussistono potenziali interazioni percutanee, che potrebbero interessare il metabolismo dello stesso tacrolimus.

Tacrolimus, quando disponibile per via sistemica, viene metabolizzato dal citocromo epatico P450 3A4 (CYP3A4). L'esposizione sistemica a seguito dell'applicazione topica dell'unguento di tacrolimus è bassa (< 1,0 ng/ml) ed è improbabile che sia influenzata dall'uso concomitante di sostanze note per essere inibitori di CYP3A4. Tuttavia, non può essere esclusa la possibilità di interazioni e deve essere fatta con cautela la somministrazione concomitante sistemica di noti inibitori del CYP3A4 (ad esempio eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo e diltiazem) nei pazienti con patologia diffusa e/o malattia eritrodermica.

#### Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio di interazione con il vaccino proteina-coniugato contro il siero gruppo C della *Neisseria meningitidis* in bambini di età compresa fra i 2 e gli 11 anni. Non si sono riscontrati effetti sulla risposta immediata al vaccino, sulla generazione della memoria immunitaria né sull'immunità cellulo-mediata e umorale (vedere paragrafo 5.1).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

##### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati riguardanti l'uso di tacrolimus unguento in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dopo somministrazione sistemica (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Carelimus unguento non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

#### Allattamento

Dati rilevati sull'essere umano indicano che, in seguito a somministrazione sistemica, tacrolimus viene escreto nel latte materno. Benché i dati clinici abbiano evidenziato che l'esposizione sistemica dovuta all'applicazione di tacrolimus unguento sia minima, non è raccomandato l'allattamento nel periodo di trattamento con tacrolimus unguento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Carelimus unguento non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante gli studi clinici circa il 50% dei pazienti ha riscontrato, quale reazione avversa, un qualche tipo di irritazione cutanea nella zona di applicazione. Sensazioni di bruciore e prurito sono state molto comuni, solitamente di gravità da lieve a moderata e con tendenza a risolversi entro una settimana dall'inizio del trattamento. Un'altra comune reazione avversa di irritazione cutanea è stato l'eritema. Sono stati anche comunemente osservati, nella zona di applicazione, sensazione di calore, dolore, parestesia ed eruzione cutanea. L'intolleranza all'alcool è stata comune (vampate alla faccia o irritazioni della cute dopo il consumo di bevande alcoliche).

Potrebbe aumentare per i pazienti il rischio di follicoliti, acne e infezioni virali da herpes.

Reazioni avverse con sospetta relazione al trattamento sono elencate di seguito e suddivise secondo classificazione per organi e sistemi. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) e non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Molto comune <math>\geq 1/10</math></b> | <b>Comune <math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math></b>  | <b>Non comune <math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math></b> | <b>Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b> |
|---|--|--|--|---|
| Infezioni e infestazioni                    |  | Infezione cutanea locale indipendente da un'etiologia specifica, comprese ma non limitate a:<br><br>Eczema erpetico,<br><br>Follicolite,<br><br>Herpes simplex,<br><br>Infezione da Herpes virus,<br><br>Eruzione varicelliforme di<br><br>Kaposi* |  | Infezione oftalmica da Herpes*  |

|  |   |  |       |  |
|--|---|--|-------|--|
|  |   |  |       |  |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                              |   | Intolleranza all'alcool (vampate alla faccia o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche)  |       |  |
| Patologie del sistema nervoso  |   | Parestesie e disestesie (iperestesia, sensazione di bruciore)  |       |  |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          |   | Prurito Irritazione della cute <sup>s</sup>  | Acne* | Rosacea*<br>Lentiggine*                              |
| Patologie sistemiche e Condizioni relative alla sede di somministrazione | Bruciore in sede di applicazione, Prurito in sede di applicazione | Calore in sede di applicazione, Eritema in sede di applicazione, Dolore in sede di applicazione, Irritazione in sede di applicazione, Parestesia in sede di applicazione, Eruzione cutanea in sede di applicazione, Ipersensibilità al sito di applicazione <sup>s</sup> |       | Edema in sede di applicazione*                       |
| Esami diagnostici  |   |  |       | Livello di farmaco aumentato* (vedere paragrafo 4.4) |

\* La reazione avversa è stata riportata durante la fase post-marketing.

<sup>s</sup> La reazione avversa è stata segnalata durante uno studio di Fase III con Carelimus 0,1% unguento

#### Post-commercializzazione

Sono stati segnalati casi di tumori maligni, comprese forme cutanee (ad esempio linfoma cutaneo a cellule T) ed altri tipi di linfomi, e carcinomi della cute, in pazienti che usavano tacrolimus unguento (vedere paragrafo 4.4).

#### Trattamento di mantenimento

In uno studio sul trattamento di mantenimento (trattamento due volte alla settimana) in adulti e bambini con dermatite atopica moderata e grave, è stato rilevato che i seguenti eventi avversi si sono manifestati più frequentemente rispetto al gruppo controllo: impetigine in sede di applicazione (7,7% nei bambini) e infezioni in sede di applicazione (6,4% nei bambini e 6,3% negli adulti).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio con la somministrazione topica è improbabile.

In caso di ingestione, possono essere richieste misure di supporto generiche, fra cui il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico. A causa della natura del veicolo dell'unguento, non è raccomandata l'induzione del vomito o la lavanda gastrica.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri preparati dermatologici, codice ATC: D11AH01

##### Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Il meccanismo d'azione di tacrolimus nella dermatite atopica non è completamente conosciuto. Mentre sono stati osservati i seguenti meccanismi d'azione, il loro significato clinico nella dermatite atopica non è conosciuto.

Attraverso il suo legame con una immunofilina citoplasmatica specifica (FKBP12), tacrolimus inibisce le vie di trasduzione del segnale calcio-dipendente nei linfociti T, prevenendo così la trascrizione e la sintesi di IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 e di altre citochine quali GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .

*In vitro*, nelle cellule del Langerhans isolate da cute umana sana, tacrolimus ha ridotto l'attività stimolante nei confronti delle cellule T. Tacrolimus ha dimostrato di inibire il rilascio di mediatori infiammatori dai mastociti cutanei, basofili ed eosinofili.

Negli animali, tacrolimus unguento ha soppresso le reazioni infiammatorie in modelli di dermatite sperimentale e spontanea, simili alla dermatite atopica umana. Tacrolimus unguento non ha ridotto lo spessore cutaneo e non ha causato atrofia cutanea negli animali.

Nei pazienti con dermatite atopica, il miglioramento delle lesioni della cute durante il trattamento con tacrolimus unguento è stato associato ad una ridotta espressione dei recettori Fc sulle cellule del Langerhans e ad una riduzione della loro attività iperstimolatoria verso le cellule T. Tacrolimus unguento non ha alcun effetto sulla sintesi del collagene nell'uomo.

##### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di tacrolimus unguento sono state valutate in più di 18.500 pazienti trattati con tacrolimus unguento innovatore in studi clinici di Fase da I a III. Si presentano di seguito i dati dei sei studi clinici principali.

In uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, della durata di 6 mesi, tacrolimus unguento 0,1% è stato applicato due volte al giorno ad adulti con dermatite atopica da moderata a grave ed è stato confrontato con un trattamento basato su un corticosteroide topico (idrocortisone butirrato 0,1% su tronco e arti, idrocortisone acetato 1% su viso e collo). L'endpoint primario era il grado di risposta a 3 mesi, definito come la percentuale di pazienti che presentava un miglioramento di almeno il 60% nel mEASI (modifica dell'Indice di gravità e estensione dell'eczema) al terzo mese rispetto al valore basale. Il grado di risposta nel gruppo trattato con tacrolimus 0,1% (71,6%) è stato significativamente superiore rispetto a quello del gruppo trattato con corticosteroide topico (50,8%;  $p < 0,001$ ; Tabella 1). Il grado di risposta a 6 mesi è risultato confrontabile ai risultati ottenuti a 3 mesi.



Tabella 1. Efficacia dell'unguento 0,1% innovatore rispetto al corticosteroide topico a 3 mesi.

|   | Trattamento con corticosteroide topico§ (N=485) | Tacrolimus 0,1% (N=487) |
|---|---|-------------------------|
| Grado di risposta pari a un miglioramento $\geq 60\%$ nel mEASI (Endpoint primario)§§ | 50,8%   | 71,6%                   |
| Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico                        | 28,5%   | 47,7%                   |

§ trattamento con corticosteroide topico = idrocortisone butirrato 0,1% sul tronco e sulle estremità, idrocortisone acetato 1% sul viso e sul collo

§§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. Bruciore della cute, herpes simplex, intolleranza all'alcool (vampate alla faccia o irritazione della cute dopo il consumo di bevande alcoliche), sensazione di formicolio, iperestesia, acne e dermatiti fungine si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con tacrolimus. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei parametri vitali in entrambi i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

Nel secondo studio, bambini di età compresa tra 2 e 15 anni con dermatite atopica da moderata a grave sono stati trattati, due volte al giorno per tre settimane, con tacrolimus unguento 0,03%, tacrolimus unguento 0,1% o idrocortisone acetato unguento 1%. L'endpoint primario, nel corso dello studio, era il valore medio dell'AUC (area sotto la curva) come percentuale del punteggio mEASI rispetto alla valutazione basale. I risultati di questo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, hanno dimostrato che tacrolimus unguento 0,03% e 0,1%, è significativamente più efficace ( $p < 0,001$  per entrambi) di idrocortisone acetato unguento 1% (Tabella 2).

Tabella 2. Efficacia dell'unguento 0,1% innovatore rispetto all'idrocortisone acetato unguento 1% alla terza settimana.

|  | Idrocortisone acetato 1% (N=185) | Tacrolimus 0,03% (N=189) | Tacrolimus 0,1% (N=186) |
|--|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Mediana del mEASI come percentuale dell'AUC media al basale (Endpoint primario)§ | 64,0%                            | 44,8%                    | 39,8%                   |
| Miglioramento $\geq 90\%$ nella valutazione globale del medico                   | 15,7%                            | 38,5%                    | 48,4%                   |

§ valori più bassi = maggiore miglioramento

L'incidenza del bruciore cutaneo locale è stata più alta nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo in trattamento con idrocortisone. Il prurito è diminuito nel tempo nei gruppi con tacrolimus ma non nel gruppo con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei parametri vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

L'endpoint del terzo studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato è stata la valutazione dell'efficacia e sicurezza di tacrolimus unguento 0,03% applicato una o due volte al giorno in confronto all'applicazione due volte al giorno di idrocortisone acetato unguento 1% in bambini con dermatite atopica da moderata a grave. La durata del trattamento è stata sino a tre settimane.

Tabella 3. Efficacia degli unguenti innovatori rispetto all'idrocortisone acetato unguento 1% alla terza settimana.

|   | Idrocortisone acetato<br>1%<br>Due volte al giorno<br>(N=207) | Tacrolimus 0,03%<br>Una volta al giorno<br>(N=207) | Tacrolimus 0,03%<br>Due volte al giorno<br>(N=210) |
|---|---|--|--|
| Mediana dell'mEASI<br>come diminuzione<br>percentuale (Endpoint<br>primario)§ | 47,2%   | 70,0%  | 78,7%  |
| Miglioramento ≥ 90%<br>nella valutazione<br>globale del medico                | 13,6%   | 27,8%  | 36,7%  |

§ valori più alti = maggiore miglioramento

L'endpoint primario è stato definito come il decremento percentuale del mEASI dal basale alla fine del trattamento. Un miglioramento statisticamente significativo è stato osservato con tacrolimus unguento 0,03% una o due volte al giorno rispetto a idrocortisone acetato unguento due volte al giorno ( $p < 0,001$  per entrambi). Il trattamento con tacrolimus unguento 0,03% due volte al giorno è risultato più efficace dell'applicazione una volta al giorno (Tabella 3). L'incidenza di bruciore cutaneo locale è stata superiore nei gruppi in trattamento con tacrolimus rispetto al gruppo trattato con idrocortisone. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei parametri vitali in ciascun gruppo di trattamento nel corso dello studio.

Nel quarto studio, in aperto e di lunga durata per la valutazione della sicurezza, approssimativamente 800 pazienti (età  $\geq 2$  anni) hanno ricevuto tacrolimus unguento 0,1% per un periodo fino a quattro anni, in modo intermittente o continuativo, con 300 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per almeno tre anni e 79 pazienti che hanno ricevuto il trattamento per un minimo di 42 mesi. In base alla variazione rispetto al basale del punteggio EASI e dell'area corporea affetta, i pazienti, indipendentemente dall'età, hanno mostrato un miglioramento della loro dermatite atopica a tutte le rilevazioni temporali successive. Inoltre, non si è evidenziata perdita di efficacia per tutta la durata dello studio clinico.

L'incidenza globale degli eventi avversi ha mostrato tendenza a decrescere al progredire dello studio per tutti i pazienti indipendentemente dall'età. I tre eventi avversi più comuni riportati sono stati sintomi simil-influenzali (sindrome da raffreddamento, raffreddore, influenza, infezioni delle vie respiratorie superiori, ecc.), prurito e bruciore cutaneo. In questo studio di lunga durata non sono stati osservati eventi avversi non riportati in studi di breve durata e/o osservati negli studi precedenti.

L'efficacia e la sicurezza di tacrolimus unguento nel trattamento di mantenimento della dermatite atopica da lieve a grave sono state valutate in 524 pazienti in due studi clinici multicentrici di Fase III dal disegno simile, rispettivamente uno in pazienti adulti ( $\geq 16$  anni) e uno in pazienti pediatriche (2-15 anni).

In entrambi gli studi, i pazienti con patologia in atto sono stati sottoposti a un periodo di trattamento in aperto (Open-Label Period, OLP) durante il quale sono state trattate, per un massimo di 6 settimane, le lesioni affette con tacrolimus unguento due volte al giorno finché il miglioramento ha raggiunto un punteggio prefissato (Punteggio Globale dello Sperimentatore, Investigators Global Assessment -IGA  $\leq 2$ , cioè lesioni scomparse, quasi scomparse o presenti in forma lieve). In seguito, i pazienti hanno iniziato un periodo di controllo della malattia in doppio cieco (Double-blind Control Period, DCP) per 12 mesi. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere tacrolimus unguento (0,1% per gli adulti, 0,03% per i bambini) o veicolo, una volta al giorno due volte la settimana, il lunedì e il giovedì.

Al verificarsi di una riacutizzazione della malattia, i pazienti erano trattati in aperto con tacrolimus unguento due volte al giorno fino a un massimo di 6 settimane finché il punteggio IGA non fosse ritornato pari a  $\leq 2$ .

L'endpoint primario in entrambi gli studi è stato quello di valutare il numero di esacerbazioni della malattia che richiedevano un "sostanziale intervento terapeutico" durante il periodo DCP, definite come una esacerbazione con un IGA di 3-5 (cioè grado di malattia moderato, grave e molto grave) durante il primo giorno di riacutizzazione, e che richiedesse più di 7 giorni di trattamento. Entrambi gli studi hanno mostrato un significativo beneficio con il trattamento due volte alla settimana con tacrolimus unguento rispetto agli

obiettivi chiave primari e secondari in un periodo di 12 mesi, in una popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da lieve a grave. In una sotto analisi di popolazione di pazienti affetti da dermatite atopica da moderata a grave queste differenze sono rimaste statisticamente significative (Tabella 4). In questi studi non sono stati osservati eventi avversi non segnalati precedentemente.

Tabella 4. Efficacia (sottopopolazione da moderata a grave) degli unguenti innovatori rispetto al veicolo.

|   | Adulti, ≥16 anni   |  | Bambini, 2-15 anni  |  |
|---|--|--|---|--|
|   | Tacrolimus 0,1%<br>Due volte alla<br>settimana<br>(N=80) | Veicolo<br>Due volte alla<br>settimana<br>(N=73) | Tacrolimus 0,03%<br>Due volte alla<br>settimana<br>(N=78) | Veicolo<br>Due volte alla<br>settimana<br>(N=75) |
| Valore mediano del numero di DE richiedenti interventi sostanziali, corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza DE che necessitano di interventi sostanziali) | 1,0 (48,8%)  | 5,3 (17,8%)                                      | 1,0 (46,2%)   | 2,9 (21,3%)                                      |
| Valore mediano del tempo alla prima DE che richiede interventi sostanziali  | 142 giorni   | 15 giorni  | 217 giorni  | 36 giorni  |
| Valore mediano del numero di DE corretto per il tempo di rischio (% di pazienti senza alcun periodo di DE)  | 1,0 (42,5%)  | 6,8 (12,3%)                                      | 1,5 (41,0%)   | 3,5 (14,7%)                                      |
| Valore mediano del tempo alla prima DE  | 123 giorni   | 14 giorni  | 146 giorni  | 17 giorni  |
| Percentuale media (DS) di giorni di trattamento della riacutizzazione di DE   | 16,1 (23,6)  | 39,0 (27,8)                                      | 16,9 (22,1)   | 29,9 (26,8)                                      |

DE: esacerbazione della malattia (Disease Exacerbation)

P<0,001 a favore di tacrolimus unguento 0,1% (adulti) e 0,03% (bambini) per gli endpoint chiave primari e secondari.

E' stato condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, della durata di 7 mesi a gruppi paralleli di pazienti pediatrici (2-11 anni) affetti da dermatite atopica da moderata a grave. In un braccio i pazienti sono stati trattati con tacrolimus 0,03% unguento (n=121) due volte al giorno per 3 settimane e successivamente una volta al giorno fino alla scomparsa delle lesioni. Nel braccio di controllo i pazienti sono stati trattati con idrocortisone acetato 1% unguento (HA) per testa e collo e idrocortisonebutirrato 0,1% unguento per tronco

e arti (n=111) due volte al giorno per 2 settimane e successivamente con HA due volte al giorno su tutte le zone affette. Durante questo periodo, tutti i pazienti e i soggetti di controllo (n=44) hanno ricevuto una immunizzazione primaria ed un richiamo con un vaccino proteina-coniugato contro il siero gruppo C della *Neisseria meningitidis*.

L'endpoint primario dello studio è stato il tasso di risposta alla vaccinazione, definito quale percentuale di pazienti con un titolo anticorpale battericida sierico (SBA)  $\geq 8$  alla visita della settimana 5. L'analisi del tasso di risposta alla settimana 5 ha mostrato un'equivalenza fra i gruppi di trattamento (idrocortisone 98,3%, tacrolimus unguento 95,4%; 7-11 anni: 100% in entrambi i bracci). I risultati nel gruppo di controllo erano simili.

La risposta primaria alla vaccinazione non risultava influenzata.

#### *Efficacia e sicurezza clinica di Carelimus 0,1% unguento*

650 pazienti adulti affetti da dermatite atopica da moderata a grave sono stati inclusi in uno studio di equivalenza terapeutica multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a tre bracci, con assegnazione in parallelo. La durata del trattamento è stata di 6 settimane. Un totale di 650 pazienti doveva essere randomizzato e trattato in rapporto 2:2:1 con Carelimus 0,1% unguento, tacrolimus unguento 0,1% innovatore o placebo [veicolo (la base dell'unguento)]. I pazienti sono stati trattati con ciascuno dei prodotti coinvolti nello studio due volte al giorno per 6 settimane con un rapporto di 2:2:1. Il braccio di trattamento è stato determinato dal programma di randomizzazione. I pazienti hanno visitato la clinica in 09 diverse occasioni per una valutazione comparativa di sicurezza e di efficacia.

Per la valutazione degli obiettivi primari e secondari sono stati considerati i pazienti inclusi nelle popolazioni "per-protocol" (PP) e "intent-to-treat (ITT)". Su 650 pazienti, 547 pazienti sono stati qualificati per il set PP e 630 pazienti sono stati qualificati per il set ITT. L'endpoint primario è stato definito come la variazione media percentuale dal basale (% CFB) nel punteggio totale EASI per i set PP e ITT.

Tabella 5. Media del punteggio EASI per il set PP:

| Parametro   | Carelimus 0,1 %<br>unguento<br>(N=220) | Unguento 0,1%<br>innovatore<br>(N=224) | Placebo<br>(N=103) |
|---|--|--|--------------------|
| Media (SD) punteggio totale EASI al basale  | 15,35 (12,150)                         | 15,51 (11,486)                         | 14,73 (12,203)     |
| Media (SD) punteggio totale EASI alla fine del trattamento (6 settimane)            | 3,25 (4,899)                           | 3,03 (4,962)                           | 8,71 (10,593)      |
| Variazione assoluta dal basale al termine del trattamento nel punteggio totale EASI | 12,307 (10,2213)                       | 12,525 (9,9890)                        | 6,282 (5,9339)     |

Tabella 6. Media del punteggio EASI per il set ITT:

| Parametro   | Carelimus 0,1 %<br>unguento<br>(N=253) | Unguento 0,1%<br>innovatore<br>(N=251) | Placebo<br>(N=126) |
|---|--|--|--------------------|
| Media (SD) punteggio totale EASI al basale  | 15,28 (11,835)                         | 15,28 (11,356)                         | 14,63 (11,501)     |
| Media (SD) punteggio totale EASI alla fine del trattamento (6 settimane)            | 3,68 (5,968)                           | 3,20 (5,461)                           | 9,84 (11,863)      |
| Variazione assoluta dal basale al termine del trattamento nel punteggio totale EASI | 11,975 (9,9381)                        | 12,012 (9,9221)                        | 6,636 (6,7981)     |

Tabella 7. Efficacia di Carelimus 0,1% unguento vs tacrolimus unguento 0,1% innovatore a 6 settimane

| Parametri | Carelimus 0,1% unguento vs unguento 0,1% innovatore due volte al giorno |
|-----------|---|
|           |   |

|  |   |
|--|---|
| Media % CFB nel punteggio totale EASI per il set PP  | -2,23 % (95 % CI: -8,60 % a 4,13 %)<br>(N=547)  |
| Media % CFB nel punteggio totale EASI per il set ITT | -3,52 % (95 % CI: -11,01 % a 3,97 %)<br>(N=630) |

L'intervallo di confidenza (CI) al 95% per la differenza nella variazione media percentuale del punteggio totale EASI rispetto al basale per il test rispetto al prodotto innovatore per il set PP è entro il limite prestabilito (-15,00%, 15,00%) per l'equivalenza terapeutica.

Tabella 8. Efficacia di Carelimus 0,1% unguento e tacrolimus unguento 0,1% innovatore rispetto al placebo a 6 settimane.

| Parametri  | Carelimus 0,1% unguento due volte al giorno           | Unguento 0,1% innovatore due volte al giorno          |
|--|---|---|
| Media % CFB nel punteggio totale EASI per il set PP rispetto al placebo  | 28,46 %<br>(97,5 % CI: 19,62 % to 37,30 %)<br>(N=547) | 30,70 %<br>(97,5 % CI: 21,88 % to 39,51 %)<br>(N=547) |
| Media % CFB nel punteggio totale EASI per il set ITT rispetto al placebo | 35,26 %<br>(97,5 % CI: 25,12 % to 45,41 %)<br>(N=630) | 38,78 %<br>(97,5 % CI: 28,62 % to 48,95 %)<br>(N=630) |

Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (CI) al 97,5% per la differenza nella variazione media percentuale del punteggio totale EASI rispetto al basale di Carelimus 0,1% unguento verso il placebo e dell'unguento 0,1% innovatore verso il placebo è maggiore di 0 per il set PP, dimostrando la superiorità di Carelimus 0,1% unguento e dell'unguento 0,1% innovatore rispetto al placebo.

L'incidenza e la natura della maggior parte degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi in trattamento con tacrolimus unguento. Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati dolore in sede di applicazione, prurito in sede di applicazione, prurito, sensazione di bruciore cutaneo, ipersensibilità in sede di applicazione, irritazione cutanea, papule in sede di applicazione, calore in sede di applicazione e dermatite atopica. Non si sono verificati cambiamenti clinici rilevanti nei valori di laboratorio o nei parametrivitali in tutti i gruppi di trattamento nel corso dello studio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati clinici hanno dimostrato che le concentrazioni di tacrolimus nella circolazione sistemica dopo somministrazione topica sono minime e, quando misurabili, transitorie.

### Assorbimento

Dati provenienti da volontari sani indicano che l'esposizione sistemica a tacrolimus, conseguente all'applicazione topica singola o ripetuta di tacrolimus unguento, è scarsa o nulla.

La maggior parte dei pazienti (adulti e bambini) trattati per dermatite atopica con una o più applicazioni di unguento di tacrolimus (0,03 - 0,1%) e dei neonati a partire dai 5 mesi di età, trattati con tacrolimus unguento (0,03%) presentavano concentrazioni ematiche <1,0 ng/ml. I casi in cui la concentrazione ematica era superiore a 1,0 ng/ml erano di natura transitoria. L'esposizione sistemica aumenta con l'aumentare delle aree trattate. Tuttavia, sia la quantità che la velocità di assorbimento topico di tacrolimus decrescono con la guarigione della cute. Sia negli adulti che nei bambini con una media del 50% di superficie corporea trattata, l'esposizione sistemica (cioè AUC) di tacrolimus da tacrolimus unguento è approssimativamente 30 volte minore di quella vista con un dosaggio orale immunosoppressivo in pazienti trapiantati di rene od di fegato. La più bassa concentrazione ematica di tacrolimus con la quale l'effetto sistemico può essere osservato non è nota.

Non c'è stata evidenza di accumulo sistemico di tacrolimus in pazienti (adulti e bambini) trattati per lunghi periodi (fino ad un anno) con tacrolimus unguento.

### Distribuzione

A causa della bassa esposizione sistemica di tacrolimus unguento, l'elevato legame di tacrolimus (>98,8%) con le proteine del plasma non è considerato clinicamente rilevante.

A seguito di applicazioni topiche di tacrolimus unguento, tacrolimus è selettivamente rilasciato sullacute con una minima diffusione nella circolazione sistemica.

### Biotrasformazione

Non è stato rilevato metabolismo di tacrolimus da parte della cute umana. Tacrolimus disponibile pervia sistemica è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4.

### Eliminazione

Nella somministrazione endovenosa, tacrolimus è risultato un farmaco a lenta velocità di eliminazione.

La clearance corporea media è circa 2,25 l/h. L'eliminazione epatica di tacrolimus disponibile per via sistemica può essere ridotta nei soggetti con grave insufficienza epatica, o nei soggetti che sono trattati in concomitanza con farmaci che sono potenti inibitori di CYP3A4.

A seguito di ripetute applicazioni locali dell'unguento, l'emivita media di tacrolimus è stata stimata essere di 75 ore negli adulti e 65 ore nei bambini.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di tacrolimus dopo applicazione topica è simile a quella riportata nell'adulto, con esposizione sistemica minima e assenza di accumulo (vedere sopra).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità dopo trattamenti ripetuti e tollerabilità locale

L'applicazione topica ripetuta di tacrolimus unguento, oppure del suo veicolo, nei ratti, conigli e porcellini nani è risultata essere associata a lievi variazioni della cute, quali eritema, edema e papule. Nei ratti il trattamento topico di lunga durata con tacrolimus ha portato ad uno stato di tossicità sistemica, che ha comportato alterazioni a carico di reni, pancreas, occhi e sistema nervoso. Le variazioni sono dovute all'elevata esposizione dei roditori, risultante dall'elevato assorbimento transdermico di tacrolimus. L'unica variazione di natura sistemica osservata nei porcellini nani, per elevate concentrazioni di unguento (3%), è stata un aumento del peso corporeo leggermente inferiore nelle femmine.

I conigli si sono dimostrati particolarmente sensibili alla somministrazione di tacrolimus per via endovenosa, in quanto hanno manifestato effetti cardiotossici reversibili.

### Mutagenicità

I test *in vitro* ed *in vivo* non hanno indicato un potenziale di genotossicità di tacrolimus.

### Carcinogenicità

Gli studi sulla carcinogenicità sistemica nei topi (18 mesi) e nei ratti (24 mesi) non hanno evidenziato un potenziale carcinogenico di tacrolimus.

Nello studio di carcinogenicità dermica, della durata di 24 mesi, eseguito sui topi con l'applicazione di unguento allo 0,1%, non si sono manifestati tumori della cute. Nel corso dello stesso studio, è stata osservata un'accresciuta incidenza del linfoma, associata a una elevata esposizione sistemica.

Nell'ambito di uno studio sulla foto carcinogenicità, topi albini glabri sono stati trattati cronicamente con tacrolimus unguento e radiazioni UV. Gli animali trattati con tacrolimus unguento avevano mostrato una riduzione statisticamente significativa nel tempo di sviluppo di tumori cutanei (carcinoma a cellule squamose) e nell'incremento del numero di tumori. Non è chiaro se l'effetto di tacrolimus sia dovuto a un'immunosoppressione sistemica o a un effetto locale. Non è possibile escludere completamente un rischio per gli esseri umani dal momento che il potenziale di immunosoppressione locale nell'uso a lungo termine di tacrolimus unguento non è noto.

### Tossicità della riproduzione

Tossicità embrio/fetale è stata osservata nei ratti e nei conigli, ma soltanto a dosi che hanno prodotto una significativa tossicità nelle madri. Era stata rilevata una ridotta funzionalità spermatica nei ratti maschi trattati ad alte dosi sottocutanee di tacrolimus.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Vaselina bianca  
Paraffina liquida  
Carbonato di propilene  
Cera bianca  
Paraffina solida

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 3 anni  
Dopo prima apertura: 90 giorni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo laminato in alluminio con rivestimento interno di polietilene a bassa densità, chiuso con tappo a vite in polipropilene bianco.

Confezioni: 10 g, 30 g and 60 g.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Difa Cooper S.p.A. – via Milano 160 – 21042 Caronno Pertusella (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Carelimus 0,1% unguento - 1 tubo da 10 grammi AIC n° 043815048  
Carelimus 0,1% unguento - 1 tubo da 30 grammi AIC n° 043815051  
Carelimus 0,1% unguento - 1 tubo da 60 grammi AIC n° 043815063

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco