

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Elidel 10 mg/g krema

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 10 mg pimekrolimusa.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

10 mg benzilalkohola, 40 mg cetilalkohola, 40 mg stearylalkohola in 50 mg propilenglikola (E1520) v 1 g kreme.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

krema

Belkasta in homogena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov, starih 3 mesece ali več, z blagim ali zmernim atopijskim dermatitisom, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi ni priporočljivo ali ni mogoče. To lahko vključuje:

- intoleranco za lokalne kortikosteroide,
- neučinkovitost lokalnih kortikosteroidov,
- uporabo na obrazu in vratu, kjer je dolgotrajno intermitentno zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi lahko neprimerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Elidel naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopijskega dermatitisa.

Zdravilo Elidel se lahko uporablja kratkotrajno za zdravljenje znakov in simptomov atopijskega dermatitisa in intermitentno v daljšem obdobju za preprečevanje napredovanja do izbruhov bolezni (eksacerbacij).

Zdravljenje z zdravilom Elidel je treba začeti pri prvem pojavu znakov in simptomov atopijskega dermatitisa. Zdravilo Elidel se sme nanašati samo na z atopijskim dermatitisom prizadete predele kože. Trajanje uporabe pimekrolimusa v času izbruha bolezni naj bo kar najkrajše. Ko znaki in simptomi izzvenijo, naj bolnik ali negovalec preneha uporabljati pimekrolimus. Zdravljenje naj bo intermitentno, kratkotrajno in ne neprekinjeno.

Če v 6 tednih ne nastopi izboljšanje ali če se bolezen poslabša, je potrebno zdravljenje prekiniti. Diagnozo atopijskega dermatitisa je treba ponovno pretehtati in razmisliti o nadaljnjih možnostih zdravljenja.

Odrasli

Nanesite tanko plast zdravila Elidel na prizadeto kožo dvakrat na dan in jo nežno in popolnoma vtrite vanjo. Vsak prizadeti predel kože zdravite s pimekrolimusom, dokler se ne pozdravi, nato pa zdravljenje prekinite.

Zdravilo Elidel se sme uporabljati na vseh predelih kože, tudi na glavi in obrazu, vratu in intertriginoznih mestih, razen na sluznicah. Zdravila Elidel se ne sme uporabljati pod okluzivnim povojem (glejte poglavje 4.4).

Pri dolgotrajnem zdravljenju atopijskega dermatitisa (ekcema) naj se za preprečitev izbruha bolezni zdravljenje z zdravilom Elidel začne pri prvem pojavu znakov in simptomov atopijskega dermatitisa. Zdravilo Elidel je treba uporabljati dvakrat na dan. Emoliente lahko nanesete takoj po uporabi zdravila Elidel.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih (3 – 23 mesecev), otrocih (2 - 11 let) in mladostnikih (12 - 17 let) so priporočila za odmerjanje in način uporabe enaka kot pri odraslih.

Starejši bolniki

Atopijski dermatitis (ekcem) je redko opažen pri bolnikih, starih 65 let in več. Klinične študije z zdravilom Elidel niso zajele dovolj bolnikov iz te starostne skupine, da bi bilo lahko ugotovljeno, ali se odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

Način uporabe

Zdravilo Elidel se tanko nanese na prizadete predele kože dvakrat na dan.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na pimekrolimus, druge makrolaktame ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Krema s pimekrolimusom se ne sme uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo ali pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Dolgoročni učinek na lokalni kožni imunski odziv in na pogostnost kožnih malignih bolezni ni znan. Pimekrolimus se ne sme nanašati na potencialno maligne ali predmaligne spremembe na koži.

Pimekrolimusa ne smete nanašati na predele z akutnimi kožnimi virusnimi okužbami (herpes simpleks, norice).

Učinkovitost in varnost zdravila Elidel za zdravljenje klinično okuženega atopijskega dermatitisa nista ocenjeni. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Elidel je treba pozdraviti klinične okužbe na prizadetih predelih.

Ker so bolniki z atopijskim dermatitisom dovzetni za površinske okužbe kože, med drugim za ekcema herpeticum (Kaposijeva variceliformna erupcija), utegne biti zdravljenje s pimekrolimusom povezano s povečanim tveganjem kožne okužbe z virusom herpesa simpleksa ali ekcema herpeticum (ki se kaže kot hitro širjenje vezikularnih in erozivnih lezij). Pri kožni okužbi s herpesom simpleksom je treba zdravljenje s pimekrolimusom na mestu okužbe prekiniti, dokler se virusna okužba ne pozdravi.

Pri bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom je lahko med zdravljenjem s pimekrolimusom povečana nevarnost bakterijskih okužb kože (impetigo).

Uporaba zdravila Elidel lahko povzroči blage in prehodne reakcije na mestu uporabe, na primer občutek toplote in/ali občutek žarenja (glejte poglavje 4.8). Če je lokalna reakcija zdravila resna, je treba oceniti razmerje med tveganjem in koristjo zdravljenja.

Skrbno je treba paziti, da ne pride do stika zdravila z očmi in sluznicami. Če bolnik kremo nehote nanese na te predele, jo mora temeljito obrisati in/ali sprati z vodo.

Zdravniki morajo bolnikom svetovati glede ustrezne zaščite pred soncem, kot so npr. čim krajši čas sončenja, uporaba kreme za sončenje z ustreznim zaščitnim faktorjem in zaščita kože s primerno obleko (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Elidel vsebuje učinkovino pimekrolimus, inhibitor kalcinevrina. Podaljšana sistemska izpostavljenost intenzivni imunosupresiji pri bolnikih po transplantaciji, ki so sistemsko prejeli inhibitorje kalcinevrina, je bila povezana s povečanim tveganjem za razvoj limfoma in kožnih malignih bolezni.

Pri bolnikih, ki so uporabljali kremo s pimekrolimusom, so poročali o primerih maligne bolezni, vključno s kožnim in drugimi oblikami limfoma, ter kožnega raka (glejte poglavje 4.8). Vendar pa pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so se zdravili z zdravilom Elidel, niso odkrili pomembnih sistemskih koncentracij pimekrolimusa.

Iz kliničnih študij so poročali o 14/1.544 (0,9 %) primerih limfadenopatij v času uporabe zdravila Elidel 10 mg/g kreme (glejte poglavje 4.8). V teh primerih je bila limfadenopatija običajno povezana z okužbami in je po navedbah izzvenela po ustreznem antibiotičnem zdravljenju. Od teh 14 primerov je imela večina bodisi pojasnjen vzrok ali pa ugotovljeno ozdravitev. Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Elidel 10 mg/g kremo in pri katerih pride do limfadenopatije, je treba raziskati vzroke za limfadenopatijo. Če vzroki limfadenopatije niso pojasnjeni ali pa gre za akutno infekcijsko mononukleozo, je treba zdravljenje s pimekrolimusom prekiniti. Bolnike, pri katerih pride do limfadenopatije, je treba spremljati dokler limfadenopatija ne izzveni.

Skupine bolnikov z možnostjo večjega tveganja za sistemsko izpostavljenost

Pri bolnikih z Nethertonovim sindromom zdravila Elidel niso proučevali. Zaradi možnosti povečane sistemske absorpcije pimekrolimusa zdravilo Elidel pri bolnikih z Nethertonovim sindromom ni priporočeno.

Ker varnost pimekrolimusa pri bolnikih z eritrodermijo ni bila dokazana, uporabe zdravila Elidel v tej skupini bolnikov ni priporočena.

Pri bolnikih uporaba zdravila Elidel pod okluzivnim povojem ni bila raziskana. Okluzivni povoji niso priporočeni.

Pri bolnikih s hudo vneto in/ali poškodovano kožo pride lahko do večjih sistemskih koncentracij.

Zdravilo Elidel vsebuje cetilalkohol in stearilalkohol, ki lahko povzročata lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis). Zdravilo Elidel vsebuje tudi 10 mg benzilalkohola na 1 g kreme, ki lahko povzroča alergijske reakcije in blago lokalno draženje. Zdravilo Elidel vsebuje tudi 50 mg propilenglikola (E1520) na 1 g kreme, ki lahko povzroča draženje kože.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možno medsebojno delovanje med pimekrolimusom in drugimi zdravili ni sistematično proučeno. Pimekrolimus se presnavlja izključno preko CYP 450 3A4. Zaradi minimalnega obsega njegove absorpcije medsebojno delovanje med pimekrolimusom in sistemskimi zdravili ni verjetno (glejte poglavje 5.2).

Trenutno dostopni podatki kažejo, da se lahko pimekrolimus uporablja sočasno z antibiotiki, antihistaminiki in kortikosteroidi (peroralnimi/nazalnimi/za inhalacijo).

Zaradi minimalne absorpcije zdravila Elidel ni verjetno, da bi prišlo do morebitnega sistemskega medsebojnega delovanja s cepivi. Pri bolnikih z obsežno boleznijo je priporočeno, da se cepljenje izvede v obdobjih, ko se ne zdravijo z zdravilom Elidel.

Uporaba pimekrolimusa na mestu cepljenja, v času trajanja lokalnih reakcij, ni bila raziskana in zato ni priporočljiva. V 5-letni študiji pri dojenčkih, ob vključitvi starih 3 mesece do 12 mesecev, z blagim do zmernim atopijskim dermatitisom, so bolniki z atopijskim dermatitisom, ki so bili zdravljeni s kremo Elidel ali s topikalnimi kortikosteroidi, izkazali normalno dozorel imunski odgovor in razvili učinkovito imunizacijo proti antigenom cepiva (glejte poglavje 5.1).

O sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja atopijskega ekcema, na primer UVB, UVA, PUVA, azatioprina in ciklosporina A, ni na voljo nikakršnih izkušenj.

Pri živalih pimekrolimus nima fotokancerogenega delovanja (glejte poglavje 5.3). Kljub temu naj se bolniki med zdravljenjem s pimekrolimusom izogibajo čezmernemu izpostavljanju kože ultravijolični svetlobi, na primer "sončenju" v solariju, in zdravljenju s PUVA, UVA in UVB, ker njihov vpliv na človeka ni znan.

Pri bolnikih, ki so uporabljali kremo s pimekrolimusom, so v redkih primerih, kmalu po zaužitju alkohola opazili rdečico, izpuščaj, žarenje, srbenje ali otekanje (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi pimekrolimusa pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih z uporabo na koži ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razvoj zarodka/plodu. Študije na živalih po peroralnem dajanju zdravila so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi minimalnega obsega absorpcije pimekrolimusa po lokalni uporabi pimekrolimusa (glejte poglavje 5.2) je mogoče sklepati, da je možnost tveganja za ljudi omejena. Vendar pimekrolimusa med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Dojenje

Študije na živalih o izločanju pimekrolimusa v mleko po lokalni uporabi niso bile izvedene in uporabe zdravila Elidel pri doječih materah niso preučevali. Ni znano, ali se pimekrolimus po lokalni uporabi izloča v mleko.

Vendar je zaradi minimalnega obsega absorpcije pimekrolimusa po lokalni uporabi pimekrolimusa (glejte poglavje 5.2) mogoče sklepati, da je možno tveganje za ljudi omejeno. Pri zdravljenju doječih mater s pimekrolimusom je potrebna previdnost.

Doječe matere smejo uporabljati zdravilo Elidel, z izjemo na dojkah, da ne bi novorojenček nehote peroralno zaužil zdravila.

Plodnost

Ni kliničnih podatkov o vplivu pimekrolimusa na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Elidel nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu uporabe, o katerih je bilo poročano pri približno 19 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Elidel, in pri 16 % bolnikov v kontrolni skupini. Te reakcije so se na splošno pojavljale na začetku zdravljenja, bile so blage do zmerne in prehodne.

Med kliničnimi preskušnji z uporabo 1 % kreme s pimekrolimusom in iz spontanega poročanja so bili opaženi naslednji neželeni učinki s pogostnostmi, navedenimi spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjih pogostnostih: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	mollusum contagiosum
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	anafilaktične reakcije, vključno s hudimi oblikami
Presnovne in prehranske motnje	
redki	alkoholna intoleranca (pri večini primerov so se rdečica, izpuščaj, žarenje, srbenje ali otekanje pojavili v kratkem času po zaužitju alkohola)
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	kožne okužbe (folikulitis)
občasni	furunkel, impetigo, herpes simpleks, herpes zoster, herpes simpleks dermatitis (ekcema herpeticum), kožni papilom in poslabšanje bolezni
redki	alergijske reakcije (npr. izpuščaj, urtikarija, angioedem), spremembe pigmentacije kože (npr. hipopigmentacija, hiperpigmentacija)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	žarenje na mestu uporabe
pogosti	reakcije na mestu uporabe (draženje, srbenje in eritem)
občasni	motnje na mestu uporabe (izpuščaj, bolečine, parestezije, luščenje kože, suha koža, edem)

Izkušnje v obdobju trženja: Pri bolnikih, ki so uporabljali kremo s pimekrolimusom, so poročali o primerih maligne bolezni, vključno s kožnim in drugimi oblikami limfoma, ter kožnega raka (glejte poglavje 4.4).

V obdobju trženja zdravila in v kliničnih preskušanjih so poročali o primerih limfadenopatije, vendar pa vzročna povezava z zdravljenjem s pimekrolimusom ni bila ugotovljena (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Baza podatkov o klinični varnosti pri otrocih, starih 3 mesece ali več, zdravljenih z 1 % kremo s pimekrolimusom, je obsežna, z razpoložljivimi podatki o dolgoročni varnosti do 5 let. Varnostni profil pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih je po naravi in pogostnosti opaženih neželenih učinkov primerljiv. Najpogostejše opaženi neželeni učinki so bile reakcije na mestu nanosa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja zdravila Elidel.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Ostali dermatološki pripravki. Sredstva za dermatitis, razen kortikosteroidov. Oznaka ATC: D11AH02

Mehanizem delovanja

Pimekrolimus je lipofilni protivnetni makrolaktamski derivat askomicina in celično selektiven zaviralec nastajanja in sproščanja citokinov, ki pospešujejo vnetje. Pimekrolimus se z veliko afiniteto veže na makrofilin-12 in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcinevrin. Zato zavira sintezo vnetnih citokinov v limfocitih T.

Farmakodinamični učinki

Pimekrolimus ima izrazito protivnetno delovanje v živalskih modelih kožnega vnetja po lokalni in sistemski uporabi. Lokalno uporabljeni pimekrolimus je pri prašičjem modelu alergijskega kontaktnega dermatitisa enako učinkovit kot močni kortikosteroidi. Za razliko od kortikosteroidov pimekrolimus pri prašičih ne povzroča atrofije kože in ne vpliva na Langerhansove celice v koži miši.

Pimekrolimus pri miših ne zavira primarnega imunskega odziva niti ne vpliva na bezgavke pri alergijskem kontaktnem dermatitisu. Lokalni pimekrolimus podobno prodira v kožo kot kortikosteroidi, vendar ga mnogo manj preide skozi, kar kaže na zelo majhno verjetnost za sistemsko absorpcijo pimekrolimusa.

Iz tega je mogoče sklepati, da ima pimekrolimus za kožo selektiven farmakološki profil, ki se razlikuje od farmakološkega profila kortikosteroidov.

Klinična učinkovitost in varnost

Profil učinkovitosti in varnosti zdravila Elidel je bil ocenjen na več kot 2000 bolnikih, tudi dojenčkov (≥ 3 mesece), otrocih, mladostnikih in odraslih, vključenih v raziskave druge in tretje faze. Več kot 1500 teh bolnikov je bilo zdravljenih z zdravilom Elidel in več kot 500 jih je bilo tretiranih s kontrolnim zdravljenjem, tj. z vehiklom zdravila Elidel in/ali z lokalnimi kortikosteroidi.

Kratkotrajno (akutno) zdravljenje

Otroci in mladostniki: Narejeni sta bili dve 6-tedenski, z vehiklom kontrolirani preskušnji, ki sta zajeli 403 pediatrične bolnike, stare od 2 do 17 let. Bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Elidel dvakrat na dan. Podatki iz obeh študij so bili združeni.

Dojenčki: Podobna 6-tedenska študija je bila narejena na 186 bolnikih, starih 3 - 23 mesecev.

Pri vseh treh 6-tedenskih študijah je bila končna učinkovitost sledeča:

Končno stanje	Kriteriji	Otroci in mladostniki			Dojenčki		
		Elidel krema 1 % (N=267)	Vehikel (N=136)	Vrednost p	Elidel krema 1 % (N=123)	Vehikel (N=63)	Vrednost p
IGA*:	Ozdravljen ali skoraj ozdravljen ¹	34,8 %	18,4 %	<0,001	54,5 %	23,8 %	<0,001
IGA*	Izboljšanje ²	59,9 %	33 %	Ni bila izračunana.	68 %	40 %	Ni bila izračunana.
Pruritus:	Brez ali blag	56,6 %	33,8 %	<0,001	72,4 %	33,3 %	<0,001
EASI°:	Na splošno (povprečna sprememba v %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Glava/vrat (povprečna sprememba v %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Globalna ocena raziskovalcev (=Investigators Global Assessment).

° Indeks prizadetosti ekcemskega predela (Eczema Area Severity Index) (EASI) : pomeni spremembo kliničnih znakov v % (eritem, infiltracija, ekskoriacija, lihenifikacija) in prizadeti predel telesne površine.

¹: Vrednost p temelji na testu CMH, stratificiranem po centrih.

²Izboljšanje=manjši IGA od izhodiščnega.

³: Vrednost p temelji na modelu ANCOVA EASI(-ja) glede na končno stanje na 43. dan, pri čemer sta center in zdravljenje faktorja, izhodiščni EASI (na 1. dan) pa kovariabla.

Značilno izboljšanje pruritusa je bilo opaženo v prvem tednu zdravljenja pri 44 % otrok in mladostnikov ter pri 70 % dojenčkov.

Odrasli: Zdravilo Elidel je bilo manj učinkovito kot 0,1% betametazon-17-valerat pri kratkotrajnem zdravljenju (3 tedne) odraslih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom.

Dolgotrajno zdravljenje

V dveh dvojno slepih študijah dolgotrajnega zdravljenja atopijskega dermatitisa pri 713 otrocih in mladostnikih (2–17 let) in 251 dojenčkih (3–23 mesecev) je bilo zdravljenje z zdravilom Elidel ocenjeno kot utemeljeno.

Zdravilo Elidel je bilo uporabljeno ob prvih znakih srbenja in rdečice, da bi se preprečilo napredovanje v izbruhi atopijskega dermatitisa. Zdravljenje s srednje močnimi kortikosteroidi je bilo uvedeno samo v primeru izbruha bolezni, ki ga zdravilo Elidel ni omililo. Kadar je bila za zdravljenje izbruhov uvedena kortikosteroidna terapija, je bilo zdravljenje prekinjeno. Kontrolna skupina je prejela vehikel Elidela kot slepi vzorec v raziskavi.

Obe študiji sta pokazali statistično signifikantno zmanjšanje pogostnosti izbruhov ($p < 0,001$) v korist zdravljenja z 1 % kremo s pimekrolimusom; zdravljenje z 1 % kremo s pimekrolimusom je pokazalo boljšo učinkovitost pri vseh sekundarnih ocenjevanjih (indeks prizadetosti ekcemskega predela, globalna ocena raziskovalcev, ocena s strani bolnika); z uporabo 1 % kreme s pimekrolimusom je bil pruritus obvladovan znotraj enega tedna. Značilno več bolnikov, zdravljenih z 1 % kremo s pimekrolimusom, naslednjih 6 mesecev [(otroci Elidel 61 %, kontrole 34 %); dojenčki (Elidel 70 %, kontrole 33 %)] in 12 mesecev [(otroci: Elidel 51 %, kontrole 28 %), dojenčki (Elidel 57 %, kontrole 28 %)] ni imelo izbruha.

Ob uporabi zdravila Elidel je bila potreba po zdravljenju z lokalnimi kortikosteroidi manjša: več bolnikov, zdravljenih z 1 % kremo s pimekrolimusom, ni uporabljalo kortikosteroidov v obdobju 12 mesecev [otroci (57 % Elidel proti 32 % kontrole), dojenčki (64 % Elidel proti 35 % kontrole)]. Učinkovitost 1 % kreme s pimekrolimusom se je s časom ohranjala.

Podobno zasnovana 6-mesečna randomizirana, dvojno slepa, z vehiklom kontrolirana študija na paralelni skupini je bila opravljena na 192 odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom. V skupini z zdravilom Elidel je bilo uporabljeno lokalno kortikosteroidno zdravljenje na $14,2 \pm 24,2$ % dni 24-tedenskega zdravljenja, v kontrolni skupini pa na $37,2 \pm 34,6$ % dni ($p < 0,001$). Vsega skupaj 50,0 % bolnikov, zdravljenih z 1 % kremo s pimekrolimusom, ni imelo nobenega izbruha, od bolnikov, randomiziranih v kontrolno skupino, pa ni imelo nobenega izbruha 24,0 %.

Pri odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom je bila opravljena enoletna dvojna slepa študija za primerjavo zdravila Elidel s kremo z 0,1% triamcinolonacetonom (za trup in ude) plus kremo z 1% hidrokortizonacetatom (za obraz, vrat in intertriginozne predele). Tako 1 % krema s pimekrolimusom kot kortikosteroidi so bili uporabljani brez omejitev. Polovica bolnikov v kontrolni skupini je dobivala lokalne kortikosteroide več kot 95 % dni raziskave. Pri dolgotrajnem zdravljenju (52 tednov) odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom je bila uporaba samo 1 % kreme s pimekrolimusom manj učinkovita od uporabe kreme z 0,1 % triamcinolonacetonom (za trup in ude) skupaj s kremo z 1 % hidrokortizonacetatom (za obraz, vrat in intertriginozne predele).

Dolgoročna varnost

Izvedena je bila 5-letna, odprta, randomizirana, aktivno-kontrolirana študija pri 2418 dojenčkih, ob vključitvi starih 3 mesece do 12 mesecev, z blagim do zmernim atopijskim dermatitisom (AD). Primarni cilj je bil primerjati varnost z oceno neželenih učinkov in učinke zdravljenja na razvijajoč imunski sistem ter hitrost rasti. Dojenčki so bili randomizirani na zdravilo Elidel ($n = 1205$; s kratkotrajnimi topikalnimi kortikosteroidi za izbruhe bolezni) ali na nizko/srednje aktivne topikalne kortikosteroide (TCS; $n = 1213$).

Zdravilo Elidel so bolniki z blagim do zmernim atopijskim dermatitisom, ki so bili ob začetku študije stari 3 do 12 mesecev, dobro prenašali. Profil in pogostnost neželenih učinkov sta bila podobna v obeh zdravljenih skupinah. Vpliv na imunski sistem ni bil opazen, bolniki z atopijskim dermatitisom, ki so bili zdravljeni z zdravilom Elidel ali topikalnimi sistemskimi kortikosteroidi, so izkazali normalno dozorelost imunskega odgovora ter razvili učinkovito imunizacijo proti antigenom cepiva. Ni bilo očitnih razlik v hitrosti rasti.

Posebne študije

Študije tolerance zdravila so pokazale, da zdravilo Elidel ne povzroča kontaktne senzibilizacije, fototoksičnosti, fotosenzibilizacije ali iritacije zaradi kopičenja.

Atrofogeni potencial zdravila Elidel pri ljudeh je bil preizkušen v primerjavi s srednje močnimi in zelo močnimi lokalnimi steroidi (0,1 %-na krema betametazon-17-valerata, 0,1 %-na krema triamcinolonacetomida) in z vehiklom pri šestnajstih zdravih prostovoljcih, zdravljenih 4 tedne. Oba lokalna kortikosteroida sta povzročila značilno stanjšanje kože, merjeno z ehografijo, v primerjavi z 1 % kremo s pimekrolimusom in vehiklom, ki nista povzročila tanjšanja kože.

Pediatrična populacija

Rezultati ustreznih študij pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih so podrobno navedeni zgoraj v poglavju 5.1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki pri ljudeh

Absorpcija pri odraslih

Sistemska izpostavljenost pimekrolimusu je bila raziskana pri 12 odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, zdravljenih z zdravilom Elidel dvakrat na dan 3 tedne. Telesna površina (Body surface area - BSA) je bila 15-59 %. 77,5 % koncentracij pimekrolimusa v krvi je bilo manjših od 0,5 ng/ml, 99,8 % vseh vzorcev pa je bilo manjših od 1 ng/ml. Najvišja koncentracija pimekrolimusa v krvi, izmerjena pri enem bolniku, je bila 1,4 ng/ml.

Pri 40 odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Elidel do 1 leta, ki so imeli v izhodišču prizadetih 14-62 % BSA, je bilo 98 % koncentracij pimekrolimusa v krvi nižjih od 0,5 ng/ml. Najvišja krvna koncentracija 0,8 ng/ml je bila izmerjena samo pri 2 bolnikih med 6. tednom zdravljenja. Pri nobenem bolniku ni koncentracija v krvi v 12 mesečnem obdobju zdravljenja sčasoma naraščala. Pri 8 odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, pri katerih je bilo možno izračunati AUC, so vrednosti AUC_(0-12h) segale od 2,5 do 11,4 ng h/ml.

Absorpcija pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Sistemska izpostavljenost pimekrolimusu je bila raziskana pri 58 pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do 14 let, od katerih jih je bilo 41 mlajših od 2 let. Prizadeta BSA je bila od 10-92 %. Večina otrok je bila zdravljena z zdravilom Elidel dvakrat na dan 3 tedne. Pet (8,6 %) od 58 bolnikov je bilo zdravljenih po načelu "po potrebi" do 1 leta, z 2 bolnikoma, starima ≥ 3 do ≤ 6 mesecev in s 3 bolniki, starimi > 6 do ≤ 12 mesecev.

Koncentracije pimekrolimusa v krvi so bile stalno nizke, ne glede na obseg zdravljenih lezij ali trajanje zdravljenja. Po razponu so bile podobne koncentracijam, izmerjenim pri odraslih bolnikih.

Okrog 67 % koncentracije pimekrolimusa v krvi pri dojenčkih (starih 3 do 23 mesecev) je bilo nižjih od 0,5 ng/ml, 93 % vseh vzorcev pa je bilo pod 2 ng/ml..

V starostni skupini ≥ 3 do ≤ 6 mesecev je imelo 31 % krvnih vzorcev koncentracije pimekrolimusa pod 0,5 ng/ml in 90 % pod 2,0 ng/ml, z najvišjo koncentracijo v krvi 4,14 ng/ml, ki je bila izmerjena v vzorcu enega bolnika, za katerega se je sumilo, da je bil okužen med venipunkturo.

V starostni skupini > 6 do ≤ 12 mesecev je imelo 66 % krvnih vzorcev koncentracije pimekrolimusa pod 0,5 ng/ml in 90 % pod 2,0 ng/ml, z najvišjo koncentracijo v krvi 2,6 ng/ml, ki je bila izmerjena v vzorcu enega bolnika.

Pri dojenčkih, starih > 12 do < 24 mesecev, je imelo 80 % krvnih vzorcev koncentracije pimekrolimusa pod 0,5 ng/ml in 97 % pod 2,0 ng/ml. Najvišja koncentracija pimekrolimusa v tej starostni skupini je bila 2,0 ng/ml, v enem vzorcu.

Pri 5 otrocih, zdravljenih 1 leto (2 od njih sta bila stara ≥ 3 do ≤ 6 mesecev, 3 pa so bili stari > 6 do ≤ 12 mesecev), so bile koncentracije v krvi stalno nizke, z najvišjo izmerjeno koncentracijo v krvi 1,94 ng/ml v enem vzorcu bolnika, ki je bil star ≥ 3 do ≤ 6 mesecev. Pri nobenem od bolnikov koncentracija v krvi v 12 mesecih zdravljenja ni sčasoma naraščala.

Pri otrocih in mladostnikih (2 do 14 let) je bilo 68 % koncentracij pimekrolimusa v krvi pod 0,5 ng/ml, 99 % vseh vzorcev pa je bilo pod 2 ng/ml. Najvišja koncentracija v krvi, ki je bila izmerjena pri enem bolniku, je bila 2,0 ng/ml.

Pri 8 pediatričnih bolnikih, starih 2–14 let, so vrednosti AUC_(0-12h) segale od 5,4 do 18,8 ng h/ml. Razponi AUC pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču prizadete < 40 % BSA, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih z ≥ 40 % BSA.

Največja zdravljena telesna površina je bila 92 % v kliničnofarmakoloških študijah in do 100 % v preskušanjih III faze.

Porazdelitev

V skladu s selektivnostjo pimekrolimusa za kožo po lokalni uporabi so njegove koncentracije v krvi zelo nizke. Zato presnove pimekrolimusa po lokalni uporabi ni bilo mogoče določiti. *In vitro* študije vezave pimekrolimusa na plazemske proteine so pokazale, da je 99,6 % pimekrolimusa v plazmi vezanega na plazemske proteine. Glavna frakcija pimekrolimusa v plazmi je vezanega na različne lipoproteine.

Biotransformacija

Po eni sami peroralni aplikaciji radioaktivno označenega pimekrolimusa zdravim osebam je bil nespremenjeni pimekrolimus glavna z učinkovino povezana sestavina v krvi, bili pa so še številni

manj pomembni presnovki zmerne polarnosti, za katere se je izkazalo, da so produkti O-demetilacij in oksigenacije.

V človeški koži *in vitro* presnove pimekrolimusa niso zaznali.

Izločanje

Po peroralnem jemanju se je z učinkovino povezana radioaktivnost izločala predvsem z blatom (78,4 %) in le majhen delež (2,5 %) je bil prestrežen v urinu. Celotni povprečni prestrezek radioaktivnosti je bil 80,9 %. Izhodne spojine v urinu niso bile zaznane, nespremenjeni pimekrolimus pa je predstavljal manj kot 1 % radioaktivnosti v blatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Običajne študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja in kancerogenosti peroralno dajanega zdravila so pokazale učinke pri izpostavljenostih, ki so toliko večje od tistih pri človeku, da imajo zanemarljiv klinični pomen. Pimekrolimus nima genotoksičnega, antigenskega, fototoksičnega, fotoalergenskega in fotokancerogenega potenciala. Rezultati uporabe na koži v razvojnih študijah zarodkov in plodov pri podganah in kuncih in v študijah kancerogenosti pri miših in podganah so bili negativni.

Biološka razpoložljivost pimekrolimusa pri pritlikavih svinjah po enkratnem dermalnem odmerku (nanešenem za 22 ur pod semiokluzijo) je bila 0,03 %. Količina z učinkovino povezanega materiala v koži na mestu nanosa (skoraj izključno nespremenjen pimekrolimus) je ostala praktično konstantna 10 dni.

Pri študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih po peroralni uporabi 10 ali 40 mg/kg/dan (= 20 do 60 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži) so bili ugotovljeni učinki na spolne organe in spremenjeno delovanje spolnih hormonov pri podganjih samcih in samicah. To odsevajo rezultati študije plodnosti. Raven, pri kateri niso bili opaženi nikakršni neželeni učinki (NOAEL) za plodnost pri samicah, je bila 10 mg/kg/dan (= 20 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži). Pri študiji embriotoksičnosti ob peroralni uporabi pri kuncih je bila ugotovljena večja hitrost resorpcije, povezana s toksičnostjo za mater, pri 20 mg/kg/dan (= 7 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži). Zdravilo ni vplivalo na povprečno število živih plodov.

V 39-tedenski študiji peroralne toksičnosti pri opicah so opazili od odmerka odvisno povečanje incidence limfomov pri vseh odmerkih. Pri nekaterih živalih so opazili znake okrevanja in/ali vsaj delne reverzibilnosti učinkov po prenehanju dajanja zdravila. Ker niso mogli ugotoviti NOAEL, niso mogli oceniti varnostne meje med ne-karcinogenimi koncentracijami pri opicah in izpostavljenostjo pri bolnikih. Sistemska izpostavljenost koncentraciji LOAEL (najnižja koncentracija, pri kateri so bili opaženi neželeni učinki) 15 mg/kg/dan je bila 31 krat večja od najvišje izpostavljenosti pri človeku nasploh (pri pediatričnem bolniku). Tveganja za človeka ni mogoče popolnoma izključiti, ker ni znano, kakšna je možnost lokalne imunosupresije ob dolgotrajni uporabi pimekrolimusa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

nasičeni srednjeveržni trigliceridi
oleilalkohol
propilenglikol (E1520)
stearilalkohol
cetilalkohol
monogliceridi in digliceridi
natrijev cetil in stearilsulfat
benzilalkohol

citronska kislina
natrijev hidroksid
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odpiranju tube: 12 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z notranjim zaščitnim fenol-epoksi lakom in s polipropilenskim pokrovčkom z navojem.

Tube s 5, 15, 30, 60 in 100 grammi.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00536/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.09.2003

Datum zadnjega podaljšanja: 24.09.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 10. 2021