

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Elidel, 10 mg/g, krem

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 g kremu zawiera 10 mg pimekrolimusa (*Pimecrolimusum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

10 mg alkoholu benzylowego, 40 mg alkoholu cetylowego, 40 mg alkoholu stearylowego i 50 mg glikolu propylenowego (E 1520) w 1 g kremu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAC FARMACEUTYCZNA

Krem

Krem o białawym zabarwieniu, homogeniczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów w wieku od 2 lat z łagodnym lub umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry, gdy nie zaleca się miejscowego stosowania glikokortykosteroidów lub nie jest ono możliwe. Mogą to być następujące przypadki:

- nietolerancja miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów,
- brak reakcji na stosowane miejscowo glikokortykosteroidy,
- stosowanie na skórę twarzy i szyi, gdzie długotrwałe przerywane leczenie glikokortykosteroidami może być niewłaściwe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Elidel powinno być rozpoczynane przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

Elidel może być stosowany krótkotrwale w leczeniu przedmiotowych i podmiotowych objawów wyprysku atopowego oraz długotrwale z przerwami, w celu zapobieżenia nawrotom choroby.

Leczenie należy rozpocząć po wystąpieniu pierwszych objawów podmiotowych i przedmiotowych atopowego zapalenia skóry. Elidel może być stosowany jedynie w miejscach, gdzie występuje atopowe zapalenie skóry. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych pacjent lub lekarz prowadzący powinni zaprzestać stosowania produktu leczniczego Elidel. Leczenie powinno być przerywane, krótkotrwale i nieciągłe. Należy nakładać cienką warstwę produktu Elidel na zmienione chorobowo miejsca na skórze dwa razy na dobę.

Dane z badań klinicznych potwierdzają możliwość stosowania produktu Elidel w leczeniu cyklicznym nie dłużej niż przez 12 miesięcy.

W przypadku braku poprawy po 6 tygodniach stosowania produktu leczniczego lub w przypadku, gdy wystąpi zaostrzenie choroby, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Elidel. Należy potwierdzić rozpoznanie atopowego zapalenia skóry i rozważyć inne sposoby leczenia.

Dorośli

Cienką warstwę produktu Elidel należy nakładać dwa razy na dobę na zmienioną chorobowo skórę, a następnie delikatnie wcierać, aż do całkowitego wchłonięcia się produktu leczniczego. Elidel należy stosować na zmienione chorobowo miejsca na skórze, aż do ustąpienia objawów choroby, po czym należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego.

Elidel można stosować na wszystkie obszary skóry, w tym na skórę głowy, twarzy, szyi oraz powierzchnie skóry objęte wyprzaniem, z wyjątkiem błon śluzowych. Nie należy stosować produktu leczniczego Elidel pod opatrunkiem okluzyjnym (patrz punkt 4.4).

W długotrwałym leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysk atopowy) Elidel należy zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych tej choroby. Zapobiega to nawrotowi choroby. Elidel należy stosować dwa razy na dobę.

Środki zmiękczające skórę można stosować bezpośrednio po nałożeniu produktu leczniczego Elidel.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak wystarczających danych produkt leczniczy Elidel nie może być stosowany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dawkowanie i sposób podawania u dzieci (w wieku od 2 do 11 lat) i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest takie samo, jak u pacjentów dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Atopowe zapalenie skóry (wyprysk atopowy) rzadko występuje u osób w wieku 65 lat i starszych. Nie oceniono, czy reakcja na produkt leczniczy u pacjentów w podeszłym wieku różni się od reakcji u pacjentów młodszych, gdyż w badaniach klinicznych produktu Elidel uczestniczyła niewystarczająca liczba pacjentów w tej grupie wiekowej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne makrolaktamy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Elidel w postaci kremu nie powinien być stosowany u pacjentów z wrodzonym lub nabytym brakiem odporności lub u pacjentów poddanych leczeniu wywołującemu immunosupresję.

Nie jest znany długotrwały wpływ na miejscową odpowiedź immunologiczną skóry i częstość występowania nowotworów złośliwych skóry. Elidel nie powinien być stosowany w miejscu występowania potencjalnych nowotworowych lub przednowotworowych zmian skórnych.

Produktu leczniczego Elidel nie należy stosować na powierzchnię skóry zakażoną wirusami (*Herpes simplex*, ospa wietrzna).

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Elidel w leczeniu atopowego zapalenia skóry z nadkażeniem bakteryjnym. W takich przypadkach zaleca się wyleczenie zakażenia przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Elidel.

Ze względu na to, że pacjenci z atopowym zapaleniem skóry są predysponowani do wystąpienia powierzchniowych zakażeń skóry, w tym wyprysku opryszczkowego (ospopodobna wysypka Kaposiego), stosowanie produktu leczniczego Elidel może zwiększać ryzyko zakażenia skóry wirusem

Herpes simplex lub wystąpienia wyprysku opryszczkowego (objawiającego się szybkim rozprzestrzenianiem się zmian pęcherzykowych i nadżerkowych). W przypadku wystąpienia zakażenia skóry wirusem *Herpes simplex* należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Elidel do czasu wyleczenia zakażenia wirusowego.

U pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry podczas leczenia produktem Elidel może występować zwiększone ryzyko zakażeń bakteryjnych skóry (liszajec).

Elidel może wywołać w miejscu stosowania łagodne i przemijające odczyny, takie jak uczucie ciepła i (lub) pieczenia skóry. Jeśli po nałożeniu produktu leczniczego nastąpi silna reakcja miejscowa, należy ponownie rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Należy unikać kontaktu z oczami i błonami śluzowymi. Jeżeli dojdzie do przypadkowego kontaktu produktu leczniczego z oczami lub błonami śluzowymi, należy produkt usunąć, a oczy lub błony śluzowe przepłukać wodą.

Lekarze powinni poinformować pacjentów o właściwych sposobach ochrony przed słońcem, takich jak skrócenie czasu ekspozycji na słońce, używanie preparatów z filrami ochronnymi (UV) i osłanianie skóry odpowiednim ubraniem (patrz punkt 4.5).

Elidel zawiera alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, które mogą powodować miejscowe reakcje skórne (np. kontaktowe zapalenie skóry) oraz alkohol benzylowy, który może wywoływać reakcje alergiczne i łagodne miejscowe podrażnienie. Elidel zawiera także glikol propylenowy (E 1520), który może powodować podrażnienie skóry.

Substancją czynną produktu Elidel jest pimekrolimus, inhibitor kalcyneuryny.

U pacjentów po przeszczepie, pacjentów narażonych na długotrwałą intensywną ogólnoustrojową immunosupresję, zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów złośliwych skóry.

Donoszono o przypadkach nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka skórniego i innych typów chłoniaka oraz raka skóry, u pacjentów stosujących pimekrolimus w postaci kremu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych produktem Elidel nie stwierdzono znaczącego zwiększenia stężenia pimekrolimusa w ustroju.

W badaniach klinicznych podczas stosowania produktu leczniczego Elidel wystąpiło 14 na 1544 (0,9%) przypadków uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Występowanie powyższych przypadków uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych było związane przeważnie ze współistniejącym zakażeniem i przypadki te zostały uznane za wyleczone po zastosowaniu odpowiedniej antybiotykoterapii. W większości ze wspomnianych 14 przypadków znano przyczynę ich wystąpienia lub została ona wyjaśniona. U pacjentów otrzymujących Elidel, u których rozwinęło się uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, należy dokładnie znać przyczynę wystąpienia powyższego stanu. Stosowanie produktu leczniczego Elidel należy wstrzymać w przypadku braku dokładnie określonej przyczyny wystąpienia uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych lub w przypadku wystąpienia ostrego zakażenia mononukleozą zakaźną. Pacjenci, u których wystąpiło uogólnione powiększenie węzłów chłonnych powinni być pod stałą obserwacją, aby mieć pewność, że uogólnione powiększenie węzłów chłonnych ustąpiło.

Populacje z potencjalnym zwiększonym ryzykiem narażenia ogólnoustrojowego

Nie badano stosowania produktu leczniczego Elidel u pacjentów z zespołem Nethertona. Z powodu potencjalnego ryzyka zwiększonej ogólnoustrojowej absorpcji pimekrolimusa nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elidel u pacjentów z zespołem Nethertona.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Elidel u pacjentów z erythrodermią, ponieważ nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Elidel pod okładem. Nie zaleca się stosowania opatrunków okluzyjnych.

U pacjentów z ciężkim zakażeniem i (lub) zniszczoną skórą stężenia ogólnoustrojowe mogą być większe.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono systematycznej oceny potencjalnych interakcji pomiędzy produktem leczniczym Elidel a innymi produktami. Pimekrolimus jest metabolizowany wyłącznie z udziałem CYP₄₅₀ 3A4. Z uwagi na minimalny stopień wchłaniania produktu leczniczego, interakcje pomiędzy produktem Elidel a produktami o działaniu ogólnym są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2).

Dostępne dane wskazują, że Elidel może być stosowany równocześnie z antybiotykami, produktami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami (podawanymi doustnie/donosowo/w postaci inhalacji).

Ze względu na minimalny stopień absorpcji, potencjalne interakcje ogólnoustrojowe ze szczepionkami są mało prawdopodobne. Jednakże nie badano tego typu interakcji. W zaawansowanym stadium choroby zaleca się zatem wykonywanie szczepień w czasie przerw w leczeniu.

Nie zaleca się stosowania pimekrolimusu w miejscu szczepienia podczas występowania odczynów miejscowych, ze względu na brak badań.

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania terapii immunosupresyjnych stosowanych w leczeniu wyprysku atopowego, takich jak terapia promieniami UVB, UVA, PUVA, azatiopryną i cyklosporyną A.

Elidel nie działa fotokarcynogennie na zwierzęta (patrz punkt 5.3). Pomimo braku danych u ludzi, w trakcie leczenia produktem Elidel należy unikać nadmiernego naświetlania skóry promieniami ultrafioletowymi, w tym solarium lub terapii PUVA, UVA lub UVB.

W rzadkich przypadkach, w krótkim czasie po spożyciu alkoholu może wystąpić nagłe uderzenie gorąca, wysypka, uczucie pieczenia, swędzenie lub obrzęk.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania pimekrolimusa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach, w których stosowano produkt leczniczy na skórę, nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu. Badania na zwierzętach, w których podawano produkt leczniczy doustnie, wykazały działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze względu na mały stopień wchłaniania pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym produktu leczniczego Elidel (patrz punkt 5.2) uważa się, że potencjalne ryzyko dla ludzi jest ograniczone. Elidel jednak nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania pimekrolimusa do mleka po zastosowaniu miejscowym oraz nie badano stosowania produktu leczniczego Elidel u kobiet karmiących piersią. Nie wiadomo, czy pimekrolimus przenika do mleka ludzkiego po zastosowaniu miejscowym.

Ze względu na minimalny stopień wchłaniania pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym produktu Elidel (patrz punkt 5.2), ryzyko dla ludzi jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując Elidel u kobiet karmiących piersią.

Kobiety karmiące piersią mogą stosować Elidel. Jednak, aby zapobiec niezamierzonemu połknięciu produktu leczniczego przez noworodki, kobiety karmiące piersią nie powinny nakładać produktu Elidel na piersi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Elidel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały odczyny w miejscu zastosowania, które zgłosiło około 19% pacjentów leczonych produktem Elidel i 16% pacjentów z grupy kontrolnej. Reakcje te występowały zwykle na początku leczenia, miały łagodny/umiarkowany przebieg i były krótkotrwałe.

Działania niepożądane opisano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, a ich częstość oszacowano na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych uporządkowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do <1/10), niezbyt często (>1/1000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo Często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
|--|---------------|--|---|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | mięczak zakaźny | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | reakcje anafilaktyczne, tym ciężkie stany |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | nietolerancja alkoholu (w większości przypadków w krótkim czasie po przyjęciu alkoholu wystąpiły uderzenia gorąca, wysypka, uczucie pieczenia, swędzenie lub obrzęk) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | zakażenia skóry (zapalenie mieszków włosowych) | czyrak, liszajec, opryszczka zwykła, półpasiec, zapalenie opryszczkowe skóry (wyprysk opryszczkowy), brodawczak skóry i pogorszenie | alergiczne odczyny skórne (np. wysypka, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), zmiana zabarwienia skóry (np. hipopigmentacja, hiperpigmentacja) | |

| Klasyfikacja układów i narządów MedDRA | Bardzo Często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko |
|--|--|---|--|--------|---------------|
| | | | stanu | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | uczucie pieczenia w miejscu zastosowania | odczyny w miejscu zastosowania (podrażnienie, świąd i rumień) | zaburzenia skóry w miejscu zastosowania, takie jak wysypka, ból, parestezje, łuszczenie się, suchość, obrzęk i nasilenie atopowego zapalenia skóry | | |

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek u pacjentów stosujących pimekrolimus w postaci kremu odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka skóry, chłoniaków innych typów i raka skóry (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach klinicznych zgłaszano przypadki powiększenia węzłów chłonnych, jednakże związek przyczynowo-skutkowy z zastosowaniem produktu Elidel nie jest ustalony.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49 21 301, faks: 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem produktu leczniczego Elidel.

Nie odnotowano przypadków omyłkowego spożycia produktu leczniczego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw atopowemu zapaleniu skóry, bez kortykosteroidów, kod ATC: D11AH02.

Właściwości farmakologiczne uzyskano na podstawie badań przedklinicznych

Pimekrolimus jest lipofilową pochodną makrolaktamu askomycyny o działaniu przeciwzapalnym i komórkowym selektywnym inhibitorem syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych.

Pimekrolimus wykazuje duże powinowactwo do makrofiliny-12, wiąże się z nią i hamuje zależną od wapnia fosfatazę kalcyneuryny. W konsekwencji hamuje syntezę cytokin zapalnych w limfocytach T.

W badaniach na zwierzętach z zapaleniem skóry pimekrolimus po zastosowaniu miejscowym i ogólnym wykazuje silne działanie przeciwzapalne. W badaniach na świniami z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry pimekrolimus zastosowany miejscowo jest równie skuteczny, jak silnie działające glikokortykosteroidy. W przeciwieństwie do glikokortykosteroidów pimekrolimus nie wywołuje atrofii skóry u świń i nie działa na komórki Langerhansa w skórze gryzoni.

Pimekrolimus nie zaburza pierwotnej odpowiedzi immunologicznej ani też nie wpływa na węzły chłonne u gryzoni z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry. Pimekrolimus podany miejscowo w porównaniu z glikokortykosteroidami przenika w podobny sposób przez skórę, jednak w mniejszym stopniu ulega wchłanianiu do ustroju.

Podsumowując, pimekrolimus różni się od glikokortykosteroidów selektywnym działaniem na skórę.

Dane kliniczne

Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Elidel oceniano w badaniach II i III fazy, do których włączono ponad 2000 pacjentów, w tym niemowlęta (≥ 3 miesiąca życia), dzieci, młodzież i dorosłych. Ponad 1500 pacjentów leczono produktem Elidel i ponad 500 pacjentów otrzymywało leczenie kontrolne, tzn. podłoże produktu leczniczego Elidel i (lub) glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym.

Krótkotrwałe (doraźne) leczenie:

Dzieci i młodzież:

Przeprowadzono dwa 6-tygodniowe badania kontrolowane podłożem produktu leczniczego, z udziałem łącznie 403 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Pacjentom podawano Elidel dwa razy na dobę. Dane z obu badań analizowano łącznie.

Niemowlęta:

Podobne, 6-tygodniowe badanie przeprowadzono z udziałem 186 pacjentów w wieku od 3 do 23 miesięcy.

W wymienionych trzech 6-tygodniowych badaniach, w punkcie końcowym uzyskano następujące wyniki dotyczące skuteczności:

| Punkt końcowy | Kryteria oceny | Dzieci i młodzież | | | Niemowlęta | | |
|---------------|---|-------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------|-------------------------------------|---------------|
| | | Elidel 1% (N=267) | vehiculum (podłoże produktu) (N=136) | wartość p | Elidel 1% (N=123) | vehiculum (podłoże produktu) (N=63) | wartość p |
| COB* | Skóra gładka lub prawie gładka ¹ | 34,8% | 18,4% | <0,001 | 54,5% | 23,8% | <0,001 |
| COB* | Poprawa ² | 59,9% | 33% | nie obliczono | 68% | 40% | nie obliczono |
| Świad: | Brak lub łagodny | 56,6% | 33,8% | <0,001 | 72,4% | 33,3% | <0,001 |
| WNE°: | Całość (średnia %-owa zmiana) ³ | -43,6 | -0,7 | <0,001 | -61,8 | +7,35 | <0,001 |
| WNE°: | Głowa/Szyja (średnia %-owa zmiana) ³ | -61,1 | +0,6 | <0,001 | -74,0 | +31,48 | <0,001 |

* Całościowa Ocena Badaczy

° Wskaźnik nasilenia egzemy (WNE): średnia %-owa zmiana w zakresie objawów klinicznych (rumień, naciek, starcie naskórka, liszajowacenie) i powierzchni objętej zmianami.

¹: Wartość p na podstawie testu CMH w rozbiciu na ośrodki.

²: Poprawa = niższa wartość COB w stosunku do wartości wyjściowych.

³: Wartość p na podstawie modelu ANCOVA dla WNE w punkcie końcowym, 43 dniu, gdzie ośrodek i leczenie to czynniki, a wyjściowa wartość WNE (dzień 1) to współzmienna.

Istotne zmniejszenie świądu obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia leczenia u 44% dzieci i młodzieży oraz u 70% niemowląt.

Dorośli:

Elidel był mniej skuteczny niż 0,1% 17-walerianian betametazonu stosowany w krótkotrwałym leczeniu (3 tygodnie) dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry.

Leczenie długotrwałe

Przeprowadzono dwa badania (z podwójnie ślełą próbą) z udziałem 713 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) oraz 251 niemowląt (w wieku od 3 do 23 miesięcy), dotyczące długotrwałego leczenia atopowego zapalenia skóry. Leczenie produktem Elidel było leczeniem podstawowym.

Aby zapobiec nasileniu objawów atopowego zapalenia skóry, stosowanie produktu leczniczego Elidel rozpoczynano po wystąpieniu pierwszych objawów swędzenia i zaczerwienienia. Jedynie w przypadku wystąpienia ciężkich objawów choroby, których nie udało się opanować po zastosowaniu produktu Elidel, wdrażano leczenie miejscowe glikokortykosteroidami o umiarkowanej sile działania. Po rozpoczęciu leczenia glikokortykosteroidami zaprzestawano stosowania produktu Elidel. Aby zachować charakter badania z podwójnie ślełą próbą, pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali podłoże produktu Elidel.

Oba badania wykazały istotne zmniejszenie częstości występowania nawrotu choroby ($p < 0,001$) w wyniku leczenia produktem Elidel; we wszystkich dodatkowych ocenach (wskaźnik nasilenia egzemy, COB, ocena pacjenta) leczenie produktem Elidel okazało się bardziej skuteczne; świąd opanowano w ciągu tygodnia stosowania produktu leczniczego Elidel. U większości pacjentów stosujących Elidel nie wystąpił nawrót choroby w okresie 6 miesięcy [dzieci (61% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 34% w grupie kontrolnej), niemowlęta (70% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 33% w grupie kontrolnej)] i w okresie 12 miesięcy [dzieci (51% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 28% w grupie kontrolnej), niemowlęta (57% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 28% w grupie kontrolnej)].

Stosowanie produktu leczniczego Elidel pozwala ograniczyć stosowanie glikokortykosteroidów: więcej pacjentów leczonych produktem Elidel podczas 12 miesięcy nie stosowało glikokortykosteroidów [dzieci (57% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 32% w grupie kontrolnej), niemowlęta (64% w grupie stosującej Elidel w porównaniu do 35% w grupie kontrolnej)]. Skuteczność produktu leczniczego Elidel utrzymywała się w trakcie leczenia.

Przeprowadzono 6-miesięczne badanie z randomizacją o podobnym schemacie, z podwójnie ślełą próbą, z grupami równoległymi, kontrolowane podłożem produktu leczniczego, z udziałem 192 dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Glikokortykosteroidy działające miejscowo stosowano przez $14,2 \pm 24,2\%$ dni 24-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej Elidel i przez $37,2 \pm 34,6\%$ dni w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). U 50% pacjentów leczonych produktem Elidel nie występowały objawy nawrotu choroby w porównaniu do 24% pacjentów randomizowanych do grupy kontrolnej.

U dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry przeprowadzono trwające 1 rok badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą, w którym porównywano Elidel z acetonidem triamcynolonu podawanym w postaci 0,1% kremu (na tułów i kończyny) wraz z octanem hydrokortyzonu podawanym w postaci 1% kremu (na twarz, szyję i powierzchnie objęte

wyprzieniem). Zarówno Elidel, jak i miejscowo podawane glikokortykosteroidy, były stosowane bez ograniczeń. Połowa pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywała glikokortykosteroidy o działaniu miejscowym przez więcej niż 95% czasu trwania badania. Elidel był mniej skuteczny niż 0,1% acetonid triamcynolonu stosowany w postaci kremu (na tułów i kończyny) wraz z octanem hydrokortyzonu stosowanym w postaci 1% kremu (na twarz, szyję i powierzchnie objęte wyprzieniem) w długotrwałym leczeniu (52 tygodnie) pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry.

Badania kliniczne dotyczące leczenia długotrwałego trwały 1 rok. Brak danych klinicznych odnośnie leczenia trwającego ponad 1 rok.

Nie badano częstości stosowania więcej niż dwa razy na dobę.

Badania specjalistyczne

Badania tolerancji produktu leczniczego wykazały, że Elidel nie powoduje uczulenia kontaktowego, efektu fototoksycznego lub fotouczulającego, jak również skumulowanych podrażnień.

Potencjalne działanie produktu Elidel powodujące atrofię skóry u ludzi badano, porównując je z działaniem stosowanych miejscowo steroidów o działaniu umiarkowanym do bardzo silnego (walerianian betametazonu w postaci kremu 0,1%, acetonid triamcynolonu w postaci kremu 0,1%) oraz z podłożem produktu leczniczego, u szesnastu zdrowych ochotników leczonych przez 4 tygodnie. W porównaniu do produktu Elidel i jego podłoża, które nie powodowały zmniejszenia grubości skóry, oba glikokortykosteroidy podawane miejscowo istotnie zmniejszyły grubość skóry mierzoną za pomocą echografii.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane z badań na zwierzętach

Biodostępność pimekrolimusa u miniaturowych świnek po podaniu pojedynczej dawki na skórę (po nałożeniu na 22 godziny pod opatrunek częściowo okluzyjny) wynosiła 0,03%. Ilość substancji czynnej w skórze w miejscu zastosowania (prawie wyłącznie niezmienny pimekrolimus) pozostawała praktycznie bez zmian przez 10 dni.

Dane dotyczące ludzi

Wchłanianie u osób dorosłych

Narażenie ogólnoustrojowe na pimekrolimus badano u 12 osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry leczonych produktem Elidel dwa razy na dobę przez okres 3 tygodni. Choroba obejmowała od 15 do 59% powierzchni ciała (ang. BSA – body surface area). Odnotowano 77,5% przypadków, w których stężenie pimekrolimusa we krwi było mniejsze niż 0,5 ng/ml i 99,8% przypadków we wszystkich próbach, w których jego stężenie było mniejsze niż 1 ng/ml. Największe stężenie pimekrolimusa we krwi, uzyskane u jednego pacjenta, wynosiło 1,4 ng/ml.

U 40 dorosłych pacjentów leczonych produktem Elidel przez okres do 1 roku, u których choroba początkowo obejmowała 14–62% powierzchni ciała, w 98% przypadków stężenie pimekrolimusa we krwi było mniejsze niż 0,5 ng/ml. Maksymalne stężenie pimekrolimusa we krwi, wynoszące 0,8 ng/ml, oznaczono w szóstym tygodniu leczenia zaledwie u 2 pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zwiększenia stężenia pimekrolimusa we krwi w czasie 12-miesięcznego leczenia. U 8 dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których wartości AUC mogły być określone ilościowo, wartości powierzchni pod krzywą AUC_(0-12h) wynosiły od 2,5 to 11,4 ng x h/ml.

Wchłanianie u dzieci

Ogólnoustrojowe narażenie na pimekrolimus badano u 58 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 14 lat. Powierzchnia ciała była zmieniona chorobowo w 10-92%. Dzieci te leczono produktem Elidel, stosując go dwa razy na dobę przez 3 tygodnie, w tym pięcioro z nich leczono do 1 roku, stosując produkt leczniczy w razie potrzeby.

Stężenia pimekrolimusa we krwi były małe, bez względu na powierzchnię leczonej skóry lub czas trwania leczenia. Zakres ich wartości był podobny, jak u osób dorosłych. Około 60% wartości stężeń pimekrolimusa we krwi było mniejsze niż 0,5 ng/ml, a 97% wartości stężeń we wszystkich próbach było mniejsze niż 2 ng/ml. Największe stężenie pimekrolimusa we krwi, które wystąpiło u dwóch pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 14 lat, wynosiło 2 ng/ml.

U niemowląt (w wieku od 3 do 23 miesięcy), największe stężenie pimekrolimusa we krwi, uzyskane u jednego pacjenta, wynosiło 2,6 ng/ml. U pięciorga dzieci leczonych do 1 roku stężenia pimekrolimusa we krwi były małe (maksymalne stężenie we krwi wynosiło 1,94 ng/ml u jednego pacjenta). Nie odnotowano zwiększenia stężenia pimekrolimusa we krwi u żadnego pacjenta w trakcie 12-miesięcznego leczenia.

U ośmiorga dzieci w wieku od 2 do 14 lat wartości pola pod krzywą AUC_(0-12h) wynosiły od 5,4 do 18,8 ng x h/ml. Zakresy wartości AUC obserwowane u pacjentów, u których choroba objęła <40% powierzchni ciała, w stanie wyjściowym były porównywalne z zakresami wartości AUC u pacjentów, u których zmienione chorobowo było ≥40% powierzchni ciała.

Maksymalna wartość zmienionej chorobowo powierzchni skóry wynosiła 92% w klinicznych badaniach farmakologicznych i do 100% w badaniach fazy III.

Dystrybucja, metabolizm i eliminacja

W związku z selektywnym działaniem pimekrolimusa na skórę, stężenie we krwi po zastosowaniu miejscowym jest bardzo małe. Z tego względu nie przeprowadzono oceny metabolizmu pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym.

Po jednorazowym doustnym podaniu pimekrolimusa znakowanego radioizotopem osobom zdrowym, pimekrolimus we krwi występował głównie w postaci niezmienionej. Występowały również liczne, mniej istotne metabolity, charakteryzujące się umiarkowaną polarnością, które prawdopodobnie były produktami O-demetylacji i utleniania.

Substancja czynna znakowana radioizotopem była wydalona głównie z kałem (78,4% dawki), a jedynie mała część dawki była wydalona z moczem (2,5%). Całkowity średni odzysk radioaktywności wynosił 80,9%. Nie wykryto substancji macierzystej w moczu, a mniej niż 1% dawki pimekrolimusa znakowanej radioizotopem występowało w postaci niezmienionej.

Nie zaobserwowano metabolizmu pimekrolimusa w skórze człowieka *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania dotyczące toksyczności po podaniu wielokrotnym, badania toksycznego wpływu na reprodukcję i działania rakotwórczego po podaniu doustnym wykazały działanie toksyczne w przypadku narażenia większego niż narażenie u ludzi i nie mające znaczenia w praktyce klinicznej. Pimekrolimus nie ma działania genotoksycznego, właściwości antygenowych, fototoksycznych, fotoalergizujących lub fotokarcynogennych. Badania wpływu na rozwój zarodka/płodu u szczurów i królików oraz badania karcynogenności u myszy i szczurów po podaniu na skórę dały wynik negatywny.

Wpływ na narządy rozrodcze i zmianę aktywności hormonów płciowych obserwowano w badaniach toksyczności po podaniu doustnie samcom i samicom szczurów dawki 10 lub 40 mg/kg mc./dobę (dawka od 20 do 60 razy większa niż dawki powodujące maksymalne narażenie człowieka, stosowane na skórę). Ma to odzwierciedlenie w wynikach badań dotyczących wpływu na płodność. Największa dawka, po której nie obserwuje się niepożądanego działania na płodność samic (wartość NOAEL) wynosiła 10 mg/kg mc./dobę (była 20 razy większa niż dawki powodujące maksymalne narażenie człowieka, stosowane na skórę). W badaniach embriotoksyczności doustnie podawanego produktu na królikach, obserwowano wyższy współczynnik resorpcji, mający wpływ na toksyczne działanie leku na ciężarne samice po podaniu dawki 20 mg/kg mc./dobę (7 razy większej niż dawka powodująca

maksymalne narażenie człowieka, po zastosowaniu na skórę); nie miało to wpływu na średnią liczbę żywych płodów.

Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania chłoniaków obserwowano u małp w zakresie wszystkich dawek w 39-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym. Objawy wyzdrowienia i (lub) przynajmniej częściowej odwracalności działania odnotowano po odstawieniu produktu u kilku zwierząt. Niemożność określenia wartości NOAEL przeszkadza w ocenie marginesu bezpieczeństwa pomiędzy stężeniami nierakotwórczymi u małp i narażeniem u pacjentów. Ogólnoustrojowe narażenie przy wartości LOAEL 15 mg/kg mc./dobę było 31 razy większe od maksymalnego narażenia obserwowanego u ludzi (dzieci). Związek tych danych z bezpieczeństwem stosowania produktu u ludzi nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Kwas cytrynowy bezwodny
Alkohol benzylový
Sodu cetostearýlosiarczan
Mono- i dwuglicerydy
Alkohol cetylový
Alkohol stearylový
Glikol propylenowy
Alkohol oleilowy
Triglicerydy średniołańcuchowe
Woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata, po otwarciu 12 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa pokryta od wewnątrz lakierem epoksydowym, zamykana nakrętką z bolcem do przekłuwania membrany zamykającej tubę, w tekturowym pudełku.

1 tuba o pojemności 5 g
1 tuba o pojemności 15 g
1 tuba o pojemności 30 g
1 tuba o pojemności 100 g

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki zmiękczejące skórę można stosować równocześnie z produktem leczniczym Elidel (patrz punkt 4.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Healthcare Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 9641

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 grudnia 2002 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 grudnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27 września 2019 r.