

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elidel 10 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emulsiovoidetta sisältää 10 mg pimekrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg bentsyylialkoholia, 40 mg setyylialkoholia, 40 mg stearyylialkoholia ja 50 mg propyleeniglykolia (E1520) per 1 g emulsiovoidetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkea ja tasa-aineinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean atooppisen ihottuman hoito 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun paikallisesti käytettävien kortikosteroidien käyttö ei ole suositeltavaa tai mahdollista. Tällaisia tapauksia ovat esimerkiksi:

- potilas ei siedä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja
- paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei saavuteta riittävää vastetta
- kasvojen ja kaulan alueen hoito, jolloin pitkäkestoinen, jaksottainen, paikallisesti käytettävä kortikosteroidihoito saattaa olla epätarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Elidel-hoidon voi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Elideliä voidaan käyttää lyhytaikaisesti atooppisen ihottuman oireiden ja ihomuutosten hoitoon ja jaksottaiseen pitkäaikaishoitoon lehdusten ehkäisemiseksi.

Elidel-hoito tulee aloittaa heti atooppisen ihottuman ensimmäisten oireiden ja ihomuutosten ilmetessä. Elideliä tulee käyttää vain ihottuma-alueille. Oireita hoidettaessa tulee hoitoajan olla mahdollisimman lyhyt. Potilaan tai huoltajan tulee lopettaa Elidelin käyttö, kun oireet ja ihomuutokset ovat hävinneet. Hoidon tulee olla jaksottaista ja lyhytkestoista, ei jatkuva.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot tukevat jaksottaista hoitoa Elidelillä 12 kuukauteen asti.

Jos kuuden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ei havaita merkkejä paranemisesta, tai jos sairaus pahenee, tulee Elidel-hoito keskeyttää. Atooppisen ihottuman diagnoosi tulee vahvistaa, ja harkita muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä.

Aikuiset

Ohut kerros Elideliä levitetään ihottuma-alueelle kahdesti vuorokaudessa ja hierotaan kevyesti ja täydellisesti ihoon. Elideliä tulee käyttää kaikille ihottuma-alueille kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoito tulee lopettaa.

Elideliä voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien pää ja kasvot, kaula sekä taivealueet, limakalvoja lukuun ottamatta. Elideliä ei tule käyttää okklusion alla (ks. kohta 4.4).

Atooppisen ihottuman (ekseeman) pitkäaikaishoidossa Elidel-hoito tulee aloittaa atooppisen ihottuman ensimmäisten ihomuutosten ja oireiden ilmaantuessa lehdusten ehkäisemiseksi. Elideliä tulee käyttää kahdesti päivässä.

Kosteusvoiteita voidaan käyttää heti Elidelin käytön jälkeen.

Lapset

Elidelin käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella ennen kuin lääkkeen käytöstä tälle potilasryhmälle saadaan lisää tietoa. Lasten (2–11 vuotta) ja nuorten (12–17 vuotta) annostus ja antotapa ovat samat kuin aikuisten.

Iäkkäät potilaat

Atooppista ihottumaa (ekseemaa) esiintyy harvoin yli 65-vuotiailla potilailla. Elidelin kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat potilaat.

Antotapa

Elideliä levitetään ihottuma-alueelle ohuelti kahdesti vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys pimekrolimuusille, muille makrolaktaameille tai jollekin apuaineelle. Apuaineet, ks. 6.1.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Elideliä ei tule käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajaus tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Pitkäaikaisvaikutusta ihon paikalliseen immuunivasteeseen ja ihon maligniteettien esiintyvyyteen ei tunneta. Elideliä ei tule levittää leesioiden, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai pre-maligneja.

Elideliä ei tule käyttää alueille, joilla on akuutti ihon virusinfektio (herpes simplex, vesirokko).

Elidelin turvallisuutta ja tehokkuutta kliinisesti infektioituneen atooppisen ihottuman hoidossa ei ole tutkittu. Hoidettavien alueiden kliiniset infektiot tulee parantua ennen Elidel-hoidon aloittamista.

Koska potilaat, joilla on atooppinen ihottuma, ovat alttiita pinnallisille ihoinfektioille, mukaan lukien eczema herpeticum (Kaposin variselliforminen eruptio), saattaa Elidel-hoitoon liittyä suurentunut herpes simplex -virusinfektion tai eczema herpeticumin (ilmenee vesikulaaristen ja erosiivisten leesioiden nopeana leviämisenä) riski. Jos potilaalla on herpes simplex -ihoinfektio, tulee Elidel-hoito infektioituneella alueella keskeyttää, kunnes virusinfektio on parantunut.

Ihon bakteeri-infektion (märkäruupi) riski saattaa olla suurentunut Elidel-hoidon aikana potilailla, joilla on vaikea atooppinen ihottuma.

Elidelin käyttö saattaa aiheuttaa lieviä ja ohimeneviä hoitokohdan reaktioita, kuten lämmöntunnetta ja/tai polttavaa tunnetta. Jos levityskohdan reaktio on vaikea, tulee hoidon riski-hyöty-suhde arvioida uudelleen.

Aineen joutumista silmiin tai limakalvolle on vältettävä. Jos emulsiovoidetta joutuu vahingossa näille alueille, se tulee pyyhkiä huolellisesti pois ja/tai huuhtoa vedellä.

Lääkäreiden tulee neuvoa potilaita suojautumaan asianmukaisesti auringolta, esimerkiksi vähentämään auringossa oleskelua, käyttämään aurinkovoidetta ja peittämään iho asianmukaisella vaateuksella (ks. kohta 4.5).

Elidel sisältää setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa) sekä bentsyylialkoholia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallista ärsytystä. Elidel sisältää myös propyleeniglykolia (E1520), joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Elidel sisältää vaikuttavana aineena pimekrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Elinsiirtopotilailla systeemisten kalsineuriinin estäjien aikaansaaman pitkäkestoisen voimakkaan systeemisen immunosuppression on havaittu lisäävän lymfooman ja ihomaligniteettien riskiä.

Pimekrolimuusi-emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja kuten iholymfoomia, muita lymfoomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa atooppista ihottumaa Elidelillä, ei merkittäviä systeemisiä pimekrolimuusipitoisuuksia ole kuitenkaan havaittu.

Kliinisissä tutkimuksissa Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käytön aikana raportoitiin 14/1544 (0,9 %) lymfadenopatia-tapausta. Nämä lymfadenopatia-tapaukset liittyivät usein infektioihin ja niiden todettiin paranevan asianmukaisella antibiootihoidolla. Näistä 14 tapauksesta suurimmalla osalla lymfadenopatian etiologia oli joko selvä tai sen tiedettiin paranevan. Potilaiden, joille kehittyi Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käytön aikana lymfadenopatia, tulisi tutkituttaa sairautensa etiologia. Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käyttö tulisi keskeyttää, jos lymfadenopatian etiologia on epäselvä tai jos kyseessä on akuutti mononukleoosi. Potilaita, joille kehittyi lymfadenopatia, tulisi seurata lymfadenopatian paranemisen varmistamiseksi.

Ryhmät, joilla systeemisen altistuksen riski saattaa olla suurentunut

Elideliä ei ole tutkittu Nethertonin oireyhtymää sairastavilla potilailla. Koska pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen saattaa tässä sairaudessa lisääntyä, ei Elideliä suositeta käytettäväksi Nethertonin oireyhtymää sairastaville potilaille.

Koska Elidelin turvallisuutta erythrodermiapotilailla ei ole vahvistettu, valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositeta.

Elidelin käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeen käyttöä ei suositeta.

Systeemiset pitoisuudet saattavat suurentua potilailla, joilla ihotulehdus on vaikea ja/tai iho on vaurioitunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia Elidelin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu systemaattisesti. Pimekrolimuusi metaboloituu yksinomaan CYP 450 3A4 -entsyymien kautta. Yhteisvaikutukset Elidelin ja systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden välillä ovat epätodennäköisiä pimekrolimuusin erittäin vähäisen imeytymisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

Tämänhetkisten tietojen perusteella Elideliä voidaan käyttää samanaikaisesti antibioottien, antihistamiinien ja suun tai nenän kautta annosteltavien / inhaloitavien kortikosteroidien kanssa.

Pimekrolimuusin erittäin vähäisestä imeytymisestä johtuen mahdollinen systeeminen yhteisvaikutus Elidelin ja rokottamisen välillä on epätodennäköinen. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi potilaille joiden ihottuma on laaja-alainen, suositetaan rokotteen antamista hoitotaun aikana.

Pimekrolimuusin levittämistä ihoalueelle, jossa on rokotuksesta johtuva ihoreaktio, ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

Immunosuppressiivisten hoitomuotojen, kuten UVB, UVA, PUVA, atsatiopriini ja siklosporiini A, samanaikaisesta käytöstä atooppisen ekseeman hoidossa ei ole kokemusta.

Elidel ei ole osoittautunut fotokarsinoogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Koska ei kuitenkaan tiedetä päteekö tieto myös ihmisiin, tulee ihon liiallista altistamista ultraviolettisäteilylle, mukaan lukien solarium tai PUVA-, UVA- tai UVB-hoito, Elidel-hoidon aikana välttää.

Pian alkoholin käytön jälkeen on harvinaisina tapauksina huomattu punastumista, ihottumaa, polttelua, kutinaa tai turvotusta potilailla, jotka käyttävät pimekrolimuusia (katso kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Elidelin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa, joissa voidetta on käytetty iholle, ei ole tullut ilmi alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Eläinkokeissa, joissa Elideliä on annosteltu suun kautta, on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä Elidelistä on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Elideliä ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Eläintutkimuksia pimekrolimuusin erittymisestä maitoon paikallisen käytön yhteydessä ei ole tehty. Elidelin käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittykö paikallisesti käytetty pimekrolimuusi äidinmaitoon.

Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä Elidelistä on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Elideliä imettävälle naisille.

Imettävät äidit voivat käyttää Elideliä, mutta heidän ei pidä levittää Elideliä rintoihin, jotta vauva ei saa tahattomasti Elideliä suun kautta.

Hedelmällisyys

Pimekrolimuusin vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Elidelillä ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat levityskohdan reaktiot, joita ilmoitettiin noin 19 %:lla Elideliä saaneista potilaista ja 16 %:lla vertailuryhmien potilaista. Nämä reaktiot ilmenivät yleensä hoidon alkuvaiheessa ja olivat lieviä/kohtalaisia ja lyhytkestoisia.

Haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaisessa järjestyksessä, yleisin ensimmäisenä, käyttäen seuraavaa luokittelua: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$); *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *melko harvinainen* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); *harvinainen* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *hyvin harvinainen* ($< 1/10\ 000$); *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinainen	Ontelositylä
Immuunijärjestelmä	
Erittäin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, myös vakavat muodot
Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Harvinainen	Alkoholi-intoleranssi (useimmissa tapauksissa kasvojen punoitus, ihottuma, kuumotus, kutina tai turvotus pian alkoholin nauttimisen jälkeen)
Iho ja ihonalainen kudος	
Yleinen	Ihon infektiot (follikuliitti)
Melko harvinainen	Furunkkeli, märkärupi, herpes simplex, herpes zoster, Kaposin variselliforminen eruptio (eczema herpeticum), ihon papillooma ja sairauden paheneminen
Harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. ihottuma, nokkosihottuma, angioedeema), ihon värimuutokset (esim. hypopigmentaatio tai hyperpigmentaatio)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Polttava tunne levityskohdassa
Yleinen	Levityskohdan reaktiot (ärsytys, kutina ja punoitus)
Melko harvinainen	Levityskohdan oireet (ihottuma, kipu, parestesia, hilseily, kuivuminen, turvotus)

Markkinoilletulon jälkeen: Pimekrolimuusi-emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja, esim. iholyymfoomia, muita lymfoomia ja ihosyöpiä (ks. kohta 4.4). Imusolmukesairautta on havaittu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä tutkimuksissa. Sen yhteyttä Elidel-hoitoon ei kuitenkaan ole voitu osoittaa (katso kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Elidelin yliannostuksesta ei ole kokemusta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet. Ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja. ATC-koodi: D11AH02

Vaikutusmekanismi

Pimekrolimuusi on lipofiilinen anti-inflammatorinen askomysiini-makrolaktaamijohdos ja soluselektiivinen tulehdusta edistävien sytokiinien tuotannon ja vapautumisen estäjä.

Pimekrolimuusi sitoutuu suurella affiniteetilla makrofiiliini-12:iin estäen kalsiumista riippuvaista fosfaataasia, kalsineuriinia. Tämän seurauksena se estää tulehduksellisten sytokiinien synteesiä T-soluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pimekrolimuusilla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ihotulehdusten eläinmalleissa paikallisen ja systeemisen käytön jälkeen. Allergisen kosketusekseen sikamallissa paikallinen pimekrolimuusi on yhtä tehokas kuin vahvat kortikosteroidit. Toisin kuin kortikosteroidit, pimekrolimuusi ei aiheuta ihoatrofiaa siolla, eikä vaikuta Langerhansin soluihin hiiren ihossa.

Pimekrolimuusi ei heikennä primaari-immuunivastetta eikä vaikuta imusolmukkeisiin hiirellä allergisessa kosketusekseenmassa. Paikallisesti käytettynä pimekrolimuusi imeytyy vastaavalla tavalla kuin kortikosteroidit ihmisen ihoon, mutta läpäisee sen paljon heikommin. Tämä viittaa siihen, että pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä.

Yhteenvedona, pimekrolimuusilla on ihoselektiivinen farmakologinen profiili, joka poikkeaa kortikosteroideista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Elidelin teho- ja turvallisuusprofiilia on tutkittu II:n ja III:n vaiheen tutkimuksissa, joihin osallistui yli 2000 potilasta, mukaan lukien pikkulapsia (≥ 3 kuukautta), lapsia, nuoria ja aikuisia. Yli 1500:ta näistä potilaista hoidettiin Elidelillä ja yli 500 potilasta sai vertailuhoitoa, joka oli joko Elidel-vehikkeli ja/tai paikallinen kortikosteroidi.

Lyhytaikainen (akuutti) hoito

Lapset ja nuoret: Kahteen 6 viikon vehikkelikontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 403 iältään 2–17-vuotiasta lapsipotilasta. Potilaita hoidettiin kahdesti vuorokaudessa Elidelillä. Molempien tutkimusten tiedot yhdistettiin.

Pikkulapset: Tehtiin vastaava kuuden viikon tutkimus, johon osallistui 186 iältään 3–23 kuukautta olevaa potilasta.

Näissä kolmessa kuuden viikon tutkimuksessa tehon päätemuuttujien tulokset olivat seuraavat:

Pääte- muuttuja	Kriteerit	Lapset ja nuoret			Pikkulapset		
		Elidel 1 % (n = 267)	Vehikkeli (n=136)	p-arvo	Elidel 1 % (n = 123)	Vehikkeli (n = 63)	p-arvo
IGA*:	Parantunut tai lähes parantunut ¹	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Kohentunut ²	59,9 %	33 %	Ei tehty	68 %	40 %	Ei tehty
Kutina:	Ei lainkaan tai lievä	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	< 0,001
EASI°:	Kokonais (keskimääräinen muutos %) ³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	< 0,001
EASI°:	Pää/kaula (keskimääräinen muutos %) ³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	< 0,001

* Investigators Global Assessment

° Eczema Area Severity Index (EASI) : keskimääräinen muutos % kliinisissä merkeissä (eryteema, infiltraatio, eskoriaatio, likenifikaatio) ja infektoituneen ihon pinta-alassa

¹: p-arvo keskuksittain stratifioidusta CMH-testistä

²: Kohentunut = IGA pienempi kuin lähtötasolla

³: p-arvo EASI:n ANCOVA-mallista päivänä 43 (päätemuuttuja), faktoreina keskus ja hoito ja kovariaattina EASI-lähtötaso (päivä 1);

Kutinan merkitsevää lievenemistä havaittiin ensimmäisen hoitoviikon aikana 44 %:lla lapsista ja nuorista ja 70 %:lla pikkulapsista.

Aikuiset: Aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, Elidel oli lyhytaikaisessa hoidossa (3 viikkoa) vähemmän tehokas kuin 0,1 % betametasoni-17-valeraatti.

Pitkäaikainen hoito

Elideliä perushoitona arvioitiin kahdessa atooppisen ihottuman pitkäaikaishoitoa koskevassa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 713 lasta ja nuorta (2–17 vuotta) ja 251 pikkulasta (3–23 kuukautta).

Elideliä käytettiin kutinan ja punoituksen ensi merkkien ilmaantuessa atooppisen ihottuman lehdusten ehkäisemiseksi. Ainoastaan tapauksissa, joissa Elidel ei estänyt lehdusta, aloitettiin hoito keskivahvoilla paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla. Elidel-hoito keskeytettiin, kun lehdusten hoito kortikosteroideilla aloitettiin. Vertailuryhmä sai Elidel-vehikkeliä tutkimusten sokkouttamiseksi.

Molemmissa tutkimuksissa lehdusten määrä väheni merkitsevästi enemmän ($p < 0,001$) Elidel-ryhmässä. Elidel-hoito osoittautui tehokkaammaksi kaikissa toissijaisissa arvioinneissa (Eczema Area Severity Index -arviointi, tutkijan yleisarvio, tutkimushenkilön arviointi); kutina saatiin hallintaan viikossa Elidelillä. Suurempi osa Elidelillä hoidetuista potilaista säästy lehduksista 6 kuukautta [lapset (61 % Elidel vs 34 % vertailuryhmä); pikkulapset (70 % Elidel vs 33 % vertailuryhmä)] ja 12 kuukautta [lapset (51 % Elidel vs 28 % vertailuryhmä), pikkulapset (57 % Elidel vs 28 % vertailuryhmä)].

Elidel vähensi paikallisten kortikosteroidien käyttöä. Suurempi osa Elidelillä hoidetuista potilaista ei käyttänyt kortikosteroideja 12 kuukauden aikana (lapset: 57 % Elidel vs 32 % vertailuryhmä, pikkulapset: 64 % Elidel vs 35 % vertailuryhmä). Elidelin teho säilyi ajan kuluessa.

Samanlainen 6 kuukautta kestänyt satunnaistettu, kaksoissokko-, vertailuryhmä-, vehikkelikontrolloitu tutkimus tehtiin 192 aikuisella, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Paikallista kortikosteroidilääkitystä käytettiin Elidel-ryhmässä $14,2 \pm 24,2$ %:ssa päivistä 24 viikkoa kestäneen hoitajakson aikana ja vertailuryhmässä $37,2 \pm 34,6$ %:ssa päivistä ($p < 0,001$). Kaikkiaan 50,0 %:lla

Elidelillä hoidetuista potilaista ei esiintynyt lainkaan leihahduksia, kun vastaava luku vertailuryhmässä oli 24,0 %.

Vuoden kestänyt kaksoisokkotutkimus, jossa verrattiin Elidelä 0,1 % triamsinoloniasetonidiemulsiovoiteeseen (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen (käyttäen kasvoihin, kaulaan ja taivealueisiin), tehtiin aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Sekä Elidelä että paikallisia kortikosteroideja käytettiin rajoituksetta. Puolet vertailuryhmän potilaista sai paikallisia kortikosteroideja yli 95 % tutkimuspäivistä. Aikuisilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, Elidel oli vähemmän tehokas pitkäaikaisessa hoidossa (52 viikkoa) kuin 0,1 % triamsinoloniasetonidiemulsiovoide (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (käyttäen kasvoille, niskaan ja taivealueisiin).

Pitkäaikaiset kliiniset kokeet kestivät vuoden. Lapsipotilaista on kliinistä tietoa 24 kuukauden ajalta.

Annostelua useammin kuin kahdesti päivässä ei ole tutkittu.

Erityistutkimukset

Siedettävyysetutkimukset osoittivat, että Elidel ei aiheuta kosketusallergiaa, fototoksisuutta tai valoherkistyneisyyttä, eikä se aiheuta kumulatiivista ärsytystä.

Elidelin kykyä aiheuttaa ihon surkastumista ihmisellä tutkittiin vertaamalla sitä keskivahvoihin ja vahvoihin paikallisesti käytettäviin kortikosteroideihin (beetametasoni-17-valeraatti 0,1 % emulsiovoide, triamsinoloniasetonidi 0,1 % emulsiovoide) ja vehikkeliin 16 terveellä vapaaehtoisella potilaalla, joita hoidettiin 4 viikon ajan. Kaikukuvauksessa mitattuna molemmat paikallisesti käytettävät kortikosteroidit aiheuttivat merkitsevää ihon ohenemista verrattuna Elideliin ja vehikkeliin, jotka eivät aiheuttaneet ihon ohenemista.

Pediatriset potilaat

Pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla tehtyjen tutkimusten tulokset on esitetty kohdassa 5.1.

5.2 Farmakokineetiikka

Tiedot eläimillä

Minisioilla pimekrolimuusin hyötyosuus iholle annostellun kerta-annoksen jälkeen (käyttäen semi-okklusiota 22 tuntia) oli 0,03 %. Vaikuttavan aineen ja sen hajoamistuotteiden määrä ihossa annostelukohdassa (melkein yksinomaan muuttumatonta pimekrolimuusia) pysyi käytännöllisesti katsoen vakiona 10 päivää.

Tiedot ihmisillä

Imeytyminen aikuisilla

Systeemistä altistumista pimekrolimuusille tutkittiin 12 atooppista ihottumaa sairastavalla aikuisella, joita hoidettiin Elidelillä kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan. Hoidettava kehon pinta-ala oli 15–59 % koko kehon pinta-alasta. Veren pimekrolimuusipitoisuuksista 77,5 % oli alle 0,5 ng/ml, ja 99,8 % kaikista näytteistä oli alle 1 ng/ml. Suurin yhdeltä potilaalta mitattu veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,4 ng/ml.

40 aikuispotilaasta, joilla oli ihottumaa lähtötilanteessa 14–62 % kehon pinta-alasta, ja joita hoidettiin enintään 1 vuoden ajan Elidelillä, 98 % :lla veren pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml. Suurin veren pimekrolimuusipitoisuus, 0,8 ng/ml, mitattiin vain kahdelta potilaalta hoitoviikolla 6. Veren pimekrolimuusipitoisuus ei suurentunut ajan mittaan yhdelläkään potilaalla 12 kuukautta kestäneen hoidon aikana. Kahdeksalla atooppista ihottumaa sairastavalla aikuispotilaalla, joiden AUC-arvot voitiin määrittää, $AUC_{(0-12h)}$ -arvot olivat 2,5–11,4 ng·h/ml.

Imeytyminen lapsilla

Systeemistä pimekrolimuusialtistusta tutkittiin 58 lapsipotilaalla, iältään 3 kuukaudesta 14 vuoteen. Hoidettava ihon pinta-ala oli 10–92 % koko kehon pinta-alasta. Lapsia hoidettiin Elidelillä kahdesti päivässä 3 viikon ajan, ja heistä 5 sai hoitoa 1 vuoteen saakka ”tarvittaessa” -periaatteella.

Veren pimekrolimuusipitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä ihottuman määrästä ja hoidon kestosta riippumatta. Ne olivat samalla tasolla kuin aikuispotilailla. Noin 60 % veren pimekrolimuusipitoisuuksista oli alle 0,5 ng/ml ja 97 % kaikista näytteistä oli alle 2 ng/ml. Suurimmat veren pimekrolimuusipitoisuudet, jotka mitattiin kahdelta lapsipotilaalta, iältään 8 kuukaudesta 14 vuoteen, olivat 2,0 ng/ml.

Pikkulapsilla (iältään 3–23 kuukautta) suurin yhdeltä potilaalta mitattu pitoisuus oli 2,6 ng/ml. Viidellä vuoden ajan hoidetulla lapsella pitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä (suurin veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,94 ng/ml, 1 potilas). Yhdelläkään potilaista pitoisuus ei suurentunut ajan mittaan 12 kuukauden hoidon aikana.

Kahdeksalla iältään 2–14 -vuotiaalla lapsipotilaalla, $AUC_{(0-12h)}$ -arvot olivat 5,4–18,8 ng·h/ml. AUC-arvot potilailla, joilla oli ihottumaa < 40 % kehon pinta-alasta, olivat verrattavissa sellaisten potilaiden arvoihin, joilla oli ihottumaa ≥ 40 % kehon pinta-alasta.

Suurin pimekrolimuusilla hoidettu kehon pinta-ala oli kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa 92 % ja III:n vaiheen tutkimuksissa 100 %.

Jakautuminen

Ihoselektiivisyyden vuoksi pimekrolimuusin pitoisuus veressä on paikallisen annon jälkeen erittäin pieni. Siksi pimekrolimuusin metaboliaa ei pystytty määrittämään paikallisen annon jälkeen. *In vitro* plasman proteiineihin sitoutumiskokeet ovat osoittaneet, että plasman pimekrolimuusi sitoutuu 99,6 % proteiineihin. Suurin osa plasman pimekrolimuusista on sitoutunut eri lipoproteiineihin.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä pimekrolimuusialtistusta annettiin suun kautta kerta-annoksena terveille tutkimushenkilöille, oli muuttumaton pimekrolimuusi veren merkittävin lääkeaineperäinen komponentti. Lisäksi havaittiin pieniä määriä useita eri metaboliitteja, joiden polarisuus oli kohtalainen, ja joiden arvioitiin olevan O-demetylaatio- ja oksygenaatio tuotteita. Ihmisihossa ei havaittu pimekrolimuusin metaboliaa *in vitro*.

Eliminaatio

Lääkeaineperäinen radioaktiivisuus erittyi pääasiassa ulosteeseen (78,4 %) ja vain pieni osa (2,5 %) erittyi virtsaan. Radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 80,9 %. Aktiivista lääkeainetta ei havaittu virtsassa ja alle 1 % ulosteen radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta pimekrolimuusialtistusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annostelun toksisuus-, lisääntymistoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa pimekrolimuusialtistusta annosteltiin suun kautta, ilmeni vaikutuksia vasta annoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset. Näin ollen tulokset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä. Pimekrolimuusialtistusta ei ole genotoksisia, antigeenisia, fototoksisia, fotoallergeenisia tai fotokarsinogeenisiä vaikutuksia. Iholle annosteltavan pimekrolimuusin vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen selvittämissä tutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja kaneilla, ei pimekrolimuusialtistusta havaittu haitallisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa iholle annosteltavalla pimekrolimuusialtistusta ei havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia.

Toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa vaikutukset uros- ja naarasrottien sukuelimiin ja sukupuolihormonien toimintaan tulivat esille käytettäessä oraalista annosta 10 tai 40 mg/kg/vrk (vastaten 20–60-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Sama tulos kuvastuu hedelmällisyystutkimuksen tuloksista. Annostasoo, joka ei vielä vaikuttanut haitallisesti naaraiden hedelmällisyyteen (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) oli 10 mg/kg/vrk (vastaten 20-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Kaneilla tehdyssä

oraalisessa alkiotoksisuustutkimuksessa annoksella 20 mg/kg/vrk (vastaten 7-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa) havaittiin naaraaseen kohdistuvaan toksisuuteen liittyvä resorptioiden määrän suureneminen; tämä ei vaikuttanut eloonjääneiden sikiöiden keskimääräiseen lukumäärään.

Apinoilla tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä oraalisisä toksisuustutkimuksessa havaittiin annossidonnaista nousua lymfoomien esiintyvyydessä kaikilla annoksilla. Joillakin eläimillä havaittiin merkkejä toipumisesta ja/tai ainakin osittaisesta vaikutusten korjaantumisesta lääkkeenannon loputtua. Koska NOAEL-arvoa ei voitu määrittää, ei apinan ei-karsinogeenisen pitoisuuden ja potilasaltistuksen välistä turvallisuusmarginaalia voitu myöskään määrittää. LOAEL systeemisellä altistuksella 15 mg/kg/vrk oli 31 kertaa suurempi kuin ihmisellä (lapsipotilaalla) havaittu suurin systeempitoisuus. Ihmisille aiheutuvaa riskiä ei voida täysin sulkea pois, koska paikallisen immuunivajeen mahdollisuutta pitkäkestoisen pimekrolimuusi-emulsiovoiteen käytön jälkeen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Oleyylialkoholi
Propyleeniglykoli (E1520)
Stearyylialkoholi
Setyylialkoholi
Mono- ja diglyseridit
Natriumsetostearyylisulfaatti
Bentsyylialkoholi
Vedetön sitruunahappo
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta. Putkilon avaamisen jälkeen 12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiiniputkilo, jonka sisäpinnalla fenoli-epoksisuoja lakka, ja polypropeenikierrekorkki.

5, 15, 30, 60 ja 100 gramman putkilot.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kosteusvoiteita voi käyttää yhdessä Elidelin kanssa (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy
Vaisalantie 4
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17364

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.09.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Elidel 10 mg/g kräm

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g kräm innehåller 10 mg pimekrolimus.

Hjälpämnen med känd effekt

10 mg bensylalkohol, 40 mg cetylalkohol, 40 mg stearylalkohol och 50 mg propylenglykol (E 1520) per 1 g kräm.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Krämen är vitaktig och homogen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter från 2 års ålder och uppåt med mildt till måttligt svårt atopiskt eksem där behandling med lokala kortikosteroider inte är tillräddlig eller möjlig.

Hit hör exempelvis:

- Intolerans mot lokala kortikosteroider
- Bristande effekt av lokala kortikosteroider
- Användning i ansiktet och på halsen där långvarig intermitterent behandling med lokala kortikosteroider kan vara olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med Elidel ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av atopiskt eksem.

Elidel kan användas för korttidsbehandling vid kliniska tecken och symtom på atopiskt eksem och intermitterent vid långtidsbehandling för att förhindra uppblösning av sjukdomen.

Behandling med Elidel ska inledas vid första tecken och symtom på atopiskt eksem. Elidel ska endast appliceras på hudområden med atopiskt eksem. Elidel ska användas under kortast möjliga tid vid uppblösning av sjukdomen. Patienten eller vårdgivare ska avsluta behandlingen med Elidel när symtom och kliniska tecken försvunnit. Behandlingen ska vara intermitterent, kortvarig och inte kontinuerlig.

Data från kliniska studier stöder intermitterent behandling med Elidel i upp till 12 månader.

Sker ingen förbättring efter 6 veckor, eller vid exacerbation av sjukdomen ska Elidel-behandlingen utsättas. Diagnosen atopiskt eksem bör omprövas och alternativa terapival övervägas.

Vuxna

Applicera ett tunt lager Elidel på angripet hudområde 2 gånger per dag, och gnid med lätta handrörelser in krämen tills den helt har gått in i huden. Varje angripet hudområde ska behandlas med Elidel tills eksemet är borta, varefter behandlingen ska sättas ut.

Elidel kan användas överallt på huden, inklusive huvud och ansikte, hals och i hudveck, med undantag för slemhinnor. Elidel ska inte appliceras under ocklusion (se avsnitt 4.4).

Vid långtidsbehandling av atopiskt eksem, ska Elidel sättas in så snart symtom och kliniska tecken på atopiskt eksem visar sig, för att förhindra uppblossning av sjukdomen. Elidel ska användas 2 gånger om dagen.

Mjukgörande medel kan appliceras omedelbart efter att Elidel lagts på.

Barn

Användning av Elidel hos patienter under 2 års ålder rekommenderas inte förrän mer data finns tillgängligt.

För barn (2–11 år) och ungdomar (12–17 år) är dosering och administreringsätt desamma som för vuxna.

Äldre

Atopiskt eksem (eksem) ses sällan hos patienter i åldern 65 år och uppåt. Kliniska studier av Elidel har inte omfattat tillräckligt stort antal patienter i denna åldersgrupp för att kunna avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

Administreringsätt

Elidel ska appliceras tunt på angripna hudområden två gånger dagligen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot pimekrolimus, andra makrolaktamer eller något av hjälpämnen (se avsnitt 6.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Elidel ska inte användas av patienter med medfödd eller förvärvad immunbrist eller hos patienter som får behandling som orsakar immunsuppression.

Långtidseffekter på hudens lokala immunsvär och incidensen av hudmaligniteter är okänd. Elidel ska inte appliceras på potentiellt maligna eller pre-maligna hudlesioner.

Elidel ska inte appliceras på områden med akuta kutana virala infektioner (herpes simplex, vattenkoppor).

Elidel har inte utvärderats med avseende på effekt och säkerhet vid behandling av kliniskt infekterad atopiskt eksem. Innan behandling med Elidel kräm påbörjas måste de hudområden som ska behandlas vara helt fria från klinisk infektion.

Då patienter med atopiskt eksem är predisponerade för ytliga hudinfektioner, inklusive eczema herpeticum (Kaposi varicelliforma eruption), kan behandling med Elidel innebära ökad risk för hudinfektion med herpes simplex-virus, eller eczema herpeticum (utvecklas som snabb spridning av vesikulär och erosiv lesion). Vid samtidig herpes simplex hudinfektion, ska behandlingen med Elidel på angripet hudområde avbrytas tills virusinfektionen har läkt ut.

Patienter med svår atopiskt eksem kan ha en ökad risk att få bakteriella hudinfektioner (impetigo) under behandling med Elidel.

Användning av Elidel kan ge upphov till lindriga och övergående reaktioner i det behandlade hudområdet, t.ex. värmekänsla och/eller en brännande förnimmelse. Om reaktionen på applikationsstället är svår ska risk/nytta-bedömning av behandlingen göras.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra att krämen kommer i kontakt med ögon och slemhinnor. Om man av misstag får kräm på dessa områden, ska den torkas bort noga och/eller sköljas bort med vatten.

Läkare ska ge sina patienter råd om lämpliga solskyddsåtgärder, t.ex. minimering av tiden i solen, användning av solskyddsprodukter och skyddande av huden med lämpliga kläder (se avsnitt 4.5).

Elidel innehåller cetylalkohol och stearylalkohol, vilka kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) och bensylalkohol, vilket kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation. Elidel innehåller också propylenglykol (E 1520), vilket kan orsaka hudirritation.

Elidel innehåller den aktiva substansen pimekrolimus, som är en kalcineurinhämmare. Hos transplanterade patienter har långvarig systemisk exponering för kraftfull immunsuppression vid behandling med systemiskt givna kalcineurinhämmare satts i samband med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter.

Malignitetsfall inkluderande kutana och andra typer av lymfom och hudcancer, har rapporterats hos patienter som använt pimekrolimus kräm (se avsnitt 4.8). Emellertid har patienter med atopiskt eksem som behandlats med Elidel inte befunnits ha signifikanta systemiska nivåer av pimekrolimus.

I kliniska studier rapporterades 14/1,544 (0,9 %) fall av lymfadenopati vid användning av Elidel 10 mg/g kräm. Dessa fall med adenopati sågs vanligtvis i samband med infektioner och gick över med lämplig antibiotikabehandling. Av dessa 14 fall hade majoriteten antingen en tydlig etiologi eller var kända för att läka ut. Patienter som får Elidel 10 mg/g kräm och som utvecklar lymfadenopati ska undersökas etiologiskt för lymfadenopati. I frånvaro av en tydlig etiologi för lymfadenopati eller vid akut infektiös mononukleos ska behandling med Elidel 10 mg/g kräm avbrytas. Patienter som utvecklar lymfadenopati ska kontrolleras för att säkerställa att lymfadenopatin läker ut.

Patienter med potentiellt sett högre risk för systemisk exponering

Elidel har inte studerats hos patienter med Nethertons syndrom. På grund av risken för ökat systemiskt upptag av pimekrolimus rekommenderas inte Elidel till patienter med Nethertons syndrom.

Eftersom säkerheten för Elidel inte har fastställts för patienter med erythrodermi, kan användning av produkten till denna patientgrupp inte rekommenderas.

Användning av Elidel kräm under ocklusion har inte studerats på patienter. Ocklusions-förband rekommenderas inte.

Hos patienter med svårt inflammerad och/eller skadad hud kan eventuellt högre blodkoncentrationer eventuellt uppkomma.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner mellan Elidel och andra läkemedel har inte systematiskt utvärderats. Pimekrolimus metaboliseras uteslutande av CYP 450 3A4. Mot bakgrund av den mycket låga systemiska absorptionen av Elidel, är det osannolikt att interaktioner med systemiskt administrerade läkemedel skulle kunna uppträda (se avsnitt 5.2).

Utifrån vad man vet idag kan Elidel användas samtidigt med antibiotika, antihistaminer och kortikosteroider (orala/nasala/inhalerade).

Med anledning av den låga absorptionen är det osannolikt att en potentiell systemisk interaktion vid vaccination ska inträffa. Emellertid har inte denna interaktion studerats. Hos patienter med omfattande eksemsutbredning rekommenderas därför att vaccination utförs under behandlingsfria intervall.

Applicering av pimekrolimus i hudområden där vaccination har skett och så länge en lokal reaktion kvarstår, har inte studerats och rekommenderas därför inte.

Det finns ingen erfarenhet av samtidig användning av immunsuppressiva behandlingsmetoder mot atopiskt eksem, t.ex. UVB, UVA, PUVA, azatioprin och ciklosporin.

Elidel har inte visat potential för fotokarcinogenicitet hos djur (se avsnitt 5.3). Då sambandet för människa är okänt bör överdriven exponering av huden för ultraviolett ljus, inklusive solarieljus eller terapi med PUVA, UVA eller UVB undvikas under behandling med Elidel.

Sällsynta fall av ansiktsrodnad, utslag, brännande känsla, klåda eller svullnad har observerats kort tid efter alkoholintag hos patienter som använder pimekrolimuskräm (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med Elidel saknas. Djurstudier med dermal applikation tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling. Studier på djur efter oral dosering har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Mot bakgrund av den mycket låga absorptionen av pimekrolimus efter lokal applikation av Elidel (se avsnitt 5.2), måste dock den potentiella risken för människa anses som begränsad. Elidel bör dock inte användas under graviditet.

Amning

Inga djurstudier avseende utsöndring i mjölk efter lokal applikation har utförts. Användning av Elidel hos ammande kvinnor har inte studerats. Det är inte känt om pimekrolimus utsöndras i mjölken efter lokal applikation.

Mot bakgrund av den mycket låga absorption för pimekrolimus efter lokal applikation av Elidel (se avsnitt 5.2), anses den potentiella risken för människa vara begränsad. Försiktighet rekommenderas vid administrering till ammande kvinnor.

Ammande kvinnor kan använda Elidel men ska inte smörja in bröstet för att undvika oavsiktligt oralt upptag hos det nyfödda barnet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekter av pimekrolimus på fertiliteten hos män eller kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Elidel har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på den behandlade huden, vilket rapporterades av ungefär 19 % av patienterna som fick Elidel, och av 16 % av patienterna i kontrollgrupperna. Dessa reaktioner uppträdde i allmänhet i början av behandlingen, var lindriga/måttliga och av kort varaktighet.

Biverkningarna i tabellen är rangordnade efter frekvens, med de vanligaste förekommande biverkningarna först, enligt följande frekvensskattning: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Molluscum contagiosum
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion, inklusive allvarliga fall
Metabolism och nutrition	
Sällsynta	Alkoholintolerans (vanligtvis med ansiktsrodnad, utslag, brännande känsla, klåda eller svullnad kort tid efter alkoholintag)
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudinfektioner (follikulit)
Mindre vanliga	Furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex-dermatit (eczema herpeticum), hudpapillom och försämring av tillståndet
Sällsynta	Allergiska hudreaktioner (t.ex. utslag, urtikaria, angioneurotiskt ödem), missfärgning av hud (t.ex. hypopigmentering, hyperpigmentering)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Sveda på applikationsstället
Vanliga	Reaktioner på applikationsstället (irritation, klåda och rodnad)
Mindre vanliga	Reaktioner på appliceringsstället såsom hudutslag, smärta, parestesier, fjällning, torrhet, ödem

Efter registrering: Fall av maligniteter, inklusive hud- och andra typer av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använt pimekrolimus kräm (se avsnitt 4.4).

Fall med lymfadenopati har rapporterats vid användning efter godkännandet av marknadsföring och i kliniska prövningar. Emellertid har inte något kausalt samband med behandling med Elidel kunnat fastställas (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med Elidel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel. Medel för dermatit exkl. kortikosteroider
ATC-kod: D11AH02

Verkningsmekanism

Pimekrolimus är ett lipofilt antiinflammatoriskt askomycinmakrolaktamderivat och fungerar som cell-selektiv hämmare av produktion och frisättning av proinflammatoriska cytokiner.

Pimekrolimus binder med hög affinitet till makrofilin-12 och hämmar det kalcium-beroende fosfataset calcineurin. Till följd av detta blockeras syntesen av inflammatoriska cytokiner i T-cellerna.

Farmakodynamisk effekt

Pimekrolimus uppvisar hög antiinflammatorisk aktivitet i djurmodeller av hudinflammation efter lokal och systemisk tillförelse. I grismodell av allergisk kontaktdermatit är lokalt applicerat pimekrolimus lika effektivt som potenta kortikosteroider. Till skillnad från kortikosteroider ger pimekrolimus inte upphov till hudatrofi hos grisar och påverkar inte Langerhanska cellerna i huden hos råttor.

Pimekrolimus försämrar varken det primära immunsvaret eller påverkar lymfkörtlar i murina modeller av allergisk kontaktdermatit. Lokalt applicerat pimekrolimus penetrerar på liknande sätt som kortikosteroider in i human hud, men tränger igenom i mycket mindre grad, vilket visar att pimekrolimus har en mycket låg potential för systemisk absorption.

Sammanfattningsvis, har pimekrolimus en hud-selektiv farmakologisk profil som skiljer sig från kortikosteroidernas.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhetsprofilen hos Elidel har utvärderats hos fler än 2000 patienter inklusive spädbarn (≥ 3 månader), barn, ungdomar och vuxna som inkluderats i fas II och III-studier. Över 1500 av dessa patienter behandlades med Elidel och över 500 ingick i kontrollgrupper och behandlades med antingen Elidel vehikel och/eller lokala kortikosteroider.

Korttidsbehandling (akutbehandling)

Barn och ungdomar: Två 6-veckors, vehikelkontrollerade prövningar utfördes på sammanlagt 403 pediatrika patienter i åldern 2–17 år. Patienterna behandlades 2 gånger per dag med Elidel. Data från de båda studierna slogs samman.

Spädbarn: En liknande 6-veckorsstudie utfördes på 186 patienter i åldern 3–23 månader.

I dessa tre 6-veckorsstudier erhöles följande effektresultat vid studiens slut:

		Barn och ungdomar			Spädbarn		
End-point	Kriterier	Elidel 1 % (N=267)	Vehikel (N=136)	p-värde	Elidel 1 % (N=123)	Vehikel (N=63)	p-värde
IGA*:	Fri eller nästan fri från besvär ¹	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	<0,001
IGA*	Förbättring ²	59,9 %	33 %	inte utförd	68 %	40 %	Inte utförd
Klåda:	Ingen eller lindrig	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	<0,001
EASI°:	Total (genomsnittlig förändring i %) ³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Huvud/hals (genomsnittlig förändring i %) ³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigators Global Assessment (prövarens övergripande bedömning)

° Eczema Area Severity Index (EASI): genomsnittlig förändring i % av kliniska tecken (rodnad, infiltration, exkoration, lichenifiering) samt storleken på den drabbade kroppsytan

¹: p-värdet baseras på CMH-test stratifierat per center

²: Förbättring=lägre IGA än utgångsvärdet

³: p-värdet baseras på ANCOVA modellen av EASI vid Dag 43 endpoint, med centret och behandlingen som faktorer och utgångsvärdet (Dag 1) för EASI som co-variabel

Signifikant förbättring av klådan observerades under den första behandlingsveckan hos 44 % av barnen och ungdomarna och hos 70 % av spädbarnen.

Vuxna: Elidel var mindre effektivt än 0,1 % betametason-17-valerat vid korttidsbehandling (3 veckor) hos vuxna med medelsvår till svår atopiskt eksem.

Långtidsbehandling

Två dubbelblindstudier vid långtidsbehandling av atopiskt eksem gjordes hos 713 barn och ungdomar (2–17 år) och 251 spädbarn (3–23 månader) där Elidel utvärderades som grundbehandling.

Elidel sattes in vid första tecken på klåda och rodnad, för att förhindra uppblussning av atopiskt eksem. Endast i de svåra fall där uppblussningen inte kunde kontrolleras med Elidel, insattes behandling med medelstarka kortikosteroider lokalt. När kortikosteroidbehandlingen påbörjades för att behandla uppblussning avbröts Elidel-behandlingen. Kontrollgruppen fick Elidel-vehikeln i syfte att upprätthålla blindningen av studierna.

Båda studierna visade en signifikant minskning av incidensen av uppblussning ($p < 0,001$), till fördel för behandling med Elidel. Behandling med Elidel uppvisade bättre effekt i alla sekundära mätningar (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, patientens subjektiva bedömning); klådan var under kontroll inom en vecka med Elidel. Fler patienter som behandlats med Elidel fullföljde 6 månader (barn (61 % Elidel vs 34 % kontroll); spädbarn (70 % Elidel vs 33 % kontroll)) och 12 månader utan uppblussning (barn (51 % Elidel vs 28 % kontroll), spädbarn (57 % Elidel vs 28 % kontroll)).

Elidel minskade användningen av lokala kortikosteroider: Fler patienter som behandlats med Elidel använde inga kortikosteroider under de 12 månaderna (barn: 57 % Elidel vs 32 % kontroll, spädbarn 64 % Elidel vs 35 % kontroll). Effekten av Elidel kvarstod över tiden.

En 6-månaders randomiserad, dubbelblind, vehikel-kontrollerad parallellgruppsstudie av liknande design utfördes på 192 vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem. Lokal kortikosteroidbehandling användes under $14,2 \pm 24,2\%$ av dagarna under den 24 veckor långa behandlingsperioden i Elidel-

gruppen och under $37,2 \pm 34,6\%$ av dagarna i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Totalt 50,0 % av patienterna som behandlats med Elidel upplevde ingen uppblussning, jämfört med 24,0 % av de patienter som randomiserats till kontrollgruppen.

En ett-års dubbelblindstudie hos vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem utfördes för att jämföra Elidel med 0,1 % triamcinolonacetamid kräm (på bål och extremiteter) plus 1 % hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden). Både Elidel och lokala kortikosteroider användes utan restriktioner. Hälften av patienterna i kontrollgruppen använde lokala kortikosteroider i mer än 95 % av studiedagarna. Elidel var mindre effektivt än 0,1 % triamcinolonacetamid kräm (på bålen och extremiteterna) plus 1 % hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden) vid långtidsanvändning (52 veckor) hos vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem.

De kontrollerade kliniska långtidsstudierna varade i ett år. Det finns 2 årsdata från kliniska studier hos barn.

Applicering fler än 2 gånger per dag har inte studerats.

Specialstudier

Av toleransstudier framgick att Elidel inte visat någon kontaktsensibiliserande, fototoxisk eller fotosensibiliserande potential och inte heller uppvisat någon kumulativ irritation.

Elidels potential att orsaka hudatrofi på människa jämfördes med medelstarka och starka steroider för lokalt bruk (betametason-17-valerat 0,1 % kräm, triamcinolonacetamid 0,1 % kräm) och vehikel hos 16 friska frivilliga som behandlades i 4 veckor. De bägge lokalt tillförda kortikosteroiderna ledde till en signifikant minskning av hudtjockleken, mätt med ekografi, jämfört med Elidel och vehikel, vilka inte gav upphov till någon minskning av hudtjockleken.

Pediatrisk population

Resultat av relevanta studier på spädbarn, barn och ungdomar är beskrivna ovan i avsnitt 5.1.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Djurdata

Biotillgängligheten för pimekrolimus hos minigrisar efter en dermal singel-dos (administrerat under 22 timmar med semi-ocklusion) var 0,03 %. Mängden aktiv substansrelaterat material i huden på applikationsstället (utgjordes nästan uteslutande av oförändrat pimekrolimus) förblev nästan konstant i 10 dagar.

Humandata

Systemisk absorption hos vuxna

Systemisk exponering för pimekrolimus undersöktes hos 12 vuxna med atopiskt eksem under behandling med Elidel 2 gånger per dag i 3 veckor. Den angripna kroppsytan (body surface area) BSA varierade från 15–59 %. Pimekrolimus koncentrationerna i blodet var $< 0,5$ ng/ml hos 77,5 % och < 1 ng/ml hos 99,8 % av samtliga prover. Den högsta pimekrolimus koncentrationen i blod som uppmättes var 1,4 ng/ml hos en patient.

Hos 40 vuxna patienter där 14–62 % av kroppsytan var angripen då studien inleddes, var koncentrationen av pimekrolimus i blodet $< 0,5$ ng/ml i 98 % av proverna efter upp till 1 års behandling med Elidel. Den högsta uppmätta koncentrationen i blodet var 0,8 ng/ml hos endast 2 patienter under vecka 6 av behandlingen. Man såg ingen ökning av koncentrationen i blodet över tiden under de 12 månader behandlingen pågick. Hos 8 vuxna patienter med atopiskt eksem för vilka AUC kunde estimeras, varierade AUC_(0-12tim) mellan 2,5 och 11,4 ng·tim/ml.

Systemisk absorption hos barn

Systemisk exponering av pimekrolimus uppmättes hos 58 pediatriska patienter i åldern 3 månader till 14 år. Den angripna kroppsytan (BSA) varierade från 10–92 %. Dessa barn behandlades med Elidel 2 gånger om dagen i 3 veckor och 5 av dem behandlades i upp till ett år ”vid behov”.

Blodkoncentrationerna av pimekrolimus var genomgående låga, oavsett lesionernas utbredning eller behandlingens längd. Blodkoncentrationerna låg inom ett intervall som motsvarade vad som uppmättes hos vuxna patienter. Blodkoncentrationerna av pimekrolimus var <0,5 ng/ml hos ca 60 % och <2 ng/ml hos 97 % av samtliga uppmätta koncentrationer. Den högsta koncentrationen som uppmättes hos patienter i åldern 8 månader till 14 år var 2,0 ng/ml hos 2 patienter.

Hos spädbarnen (i åldern 3–23 månader), var den högsta uppmätta blodkoncentrationen 2,6 ng/ml. Hos de 5 barn som behandlades i ett år, var blodkoncentrationerna genomgående låga (högsta värdet var 1,94 ng/ml (en patient)). Blodkoncentrationen ökade inte över tiden hos någon patient under de 12 månader behandlingen pågick.

Hos 8 patienter i åldern 2–14 år varierade AUC_(0-12tim) mellan 5,4 och 18,8 ng·tim/ml. AUC-värdena hos patienter med <40 % angripen kroppsytan (BSA) då studien inleddes, var jämförbara med värdena hos patienter med ≥40 % angripen BSA.

Maximalt angripen kroppsytan som behandlades var 92 % i kliniska farmakologiska studier och 100 % i fas III-studier.

Distribution

Blodkoncentrationen av pimekrolimus efter lokal administrering är, helt i enlighet med substansens hudselektivitet, mycket låg. Därför kan metaboliseringen för pimekrolimus inte bestämmas efter lokal administrering. Plasmaproteinbindningsstudier *in vitro* har visat att pimekrolimus i plasma är till 99,6 % bundet till proteiner. Den största delen av pimekrolimus i plasma är bundet till olika lipoproteiner.

Biotransformation

Efter oral singeldos administrering av radioaktivt märkt pimekrolimus till friska försökspersoner, utgjorde oförändrat pimekrolimus den största substans-relaterade beståndsdelen i blodet. Flera mindre betydelsefulla metaboliter med moderat polaritet föreföll vara resultat av O-demetylering och oxygenering.

Ingen metabolism av pimekrolimus har observerats i human hud *in vitro*.

Eliminering

Substans-relaterad radioaktivitet utsöndrades främst via feces (78,4 %) och endast en mindre fraktion (2,5 %) återfanns i urinen. Av tillförd radioaktivitet återfanns i genomsnitt 80,9 %. Modersubstansen kunde ej påvisas i urinen och mindre än 1 % av radioaktiviteten i feces utgjordes av oförändrat pimekrolimus.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Konventionella toxicitetsstudier vid upprepad dosering, reproduktionsstudier och karcinogenicitetsstudier gav efter oral administrering vid exponering i mycket högre doser än den vid exponering hos människa, effekter som anses vara utan klinisk betydelse. Pimekrolimus hade ingen genotoxisk, antigen, fototoxisk, fotoallergisk eller fotokarcinogen potential. Dermal applicering i embryonal/fosterutvecklingsstudier hos råtta och kanin och karcinogenicitetsstudier hos mus och råtta var negativa.

Effekter på reproduktionsorgan och förändringar i sexualhormoners funktion sågs vid toxicitetsstudier hos han- och honmöss vid upprepad oral dosering av 10 eller 40 mg/kg/dag (= 20–60 gånger högre än maximal exponering hos människa efter dermal applicering). Detta avspeglar resultat från fertilitetsstudier där "The No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) för kvinnlig fertilitet var 10 mg/kg/dag (= 20 gånger den maximala humana exponeringen efter dermal applikation). Vid den

orala embryotoxiska studien hos kanin sågs en högre resorptionsgrad förenad med maternell toxicitet vid 20 mg/kg/dag (= 7 gånger den maximala humana exponering efter dermal applikation); medelantalet levande foster påverkades inte.

En dosberoende ökning av incidensen av lymfom kunde observeras vid alla doser i en 39 veckors oral toxicitetsstudie på apa. Tecken på återhämtning och/eller åtminstone partiellt reversibla effekter kunde noteras vid avslutad dosering hos några av djuren. Misslyckandet att fastställa NOAEL gör det inte möjligt att bedöma säkerhetsmarginalen mellan en icke-karcinogen koncentration hos apa och exponeringen hos patienter. Den systemiska exponeringen vid LOAEL (Lowest observed adverse effect level) på 15 mg/kg/dag var 31 gånger högre än den maximala exponering som observerats hos människa (pediatrisk patient). Risken för människa kan inte helt uteslutas då potentialen för lokal immunsuppression vid långtidsbehandling med pimekrolimus kräm inte är känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Medellångkedjiga triglycerider
Oleylalkohol
Propylenglykol (E 1520)
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Mono- och diglycerider
Natriumcetostearylsulfat
Bensylalkohol
Vattenfri citronsyra
Natriumhydroxid
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år. Efter att tuben öppnats: 12 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumtub med skyddande inre lager av fenol-epoxylack och skruvkork av polypropen.

Finns i tuber med 5, 15, 30, 60 och 100 gram.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Mjukgörare kan användas tillsammans med Elidel (se avsnitt 4.2).

Allt oanvänt läkemedel eller överblivet material skall tas om hand enligt lokala krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Meda Oy
Vaisalavägen 4
02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17364

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.09.2002
Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.11.2019