

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 3 kuukauden ikäisillä 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 pimekrolimuusin käyttö, kun oireet ja ihomuutokset ovat hävinneet. Hoidon tulee olla jaksottaista ja lyhytkestoista, ei jatkuva.

Jos kuuden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ei havaita merkkejä paranemisesta, tai jos sairaus pahenee, tulee 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. Pimekrolimuusia 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 lehadusten ehkäisemiseksi. Elideliä tulee käyttää kahdesti päivässä. Kosteusvoiteita voidaan käyttää heti Elidelin käytön jälkeen.

Pediatriset potilaat

Pikkulasten (3–23 kuukautta), 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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pimekrolimuusia 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. Pimekrolimuusia ei tule levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai pre-maligneja.

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

Elidelin turvallisuutta ja tehoa kliinisesti infektoituneen 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 pimekrolimuusihoidon liittyä suurentunut herpes simplex -virusinfektion tai eczema herpeticumin (ilmenee vesikulaaristen ja eroosiivisten leesioden nopeana leviämisenä) riski. Jos potilaalla on herpes simplex -ihoinfektio, tulee pimekrolimuusihoidon infektioita alueella keskeyttää, kunnes virusinfektio on parantunut.

Ihon bakteeri-infektion (märkärupi) riski saattaa olla suurentunut pimekrolimuusihoidon aikana potilailla, joilla on vaikea atooppinen ihottuma.

Elidelin käyttö saattaa aiheuttaa lieviä ja ohimeneviä hoitokohdan reaktioita, kuten lämmöntunnetta ja/tai polttavaa tunnetta (ks. kohta 4.8). Jos levityskohdan reaktio on vaikea, tulee hoidon riski-hyötysuhde arvioida uudelleen.

Aineen joutumista silmiin tai limakalvolle on vältettävä. Jos emulsioidetta 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).

Elidelin vaikuttava-aine pimekrolimuusi on kalsineuriinin estäjä. Elinsiirtopotilailla systeemisten kalsineuriinin estäjien aikaansaaman pitkäkestoisen voimakkaan systeemisen immunosuppression on havaittu lisäävän lymfooman ja ihomaligniteettien riskiä.

Pimekrolimuusiemulsiovoidetta 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 (ks. kohta 4.8). 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. Pimekrolimuusihoido tulisi keskeyttää, jos lymfadenopatian etiologia on epäselvä tai jos kyseessä on akuutti mononukleosi. 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 pimekrolimuusin turvallisuutta erythrodermiapotilailla ei ole vahvistettu, Elidelin käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositeta.

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

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

Elidel sisältää setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketusihottumaa). Lisäksi Elidel sisältää 10 mg bentsyylialkoholia per gramma emulsiovoidetta, joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallisärsytystä. Elidel sisältää myös 50 mg propyleeniglykolia (E1520) per gramma emulsiovoidetta, joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Pimekrolimuusin erittäin vähäisestä imeytymisestä johtuen mahdollinen systeeminen yhteisvaikutus Elidelin ja rokottamisen välillä on epätodennäköinen. Potilaille, joiden ihottuma on laaja-alainen, suositetaan rokotteen antamista hoitotauon aikana.

Pimekrolimuusin levittämistä ihoalueelle, jossa on rokotuksesta johtuva ihoreaktio, ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella. Viisi vuotta kestäneessä tutkimuksessa pikkulapset, jotka tutkimuksen alussa olivat iältään 3– alle 12 kuukautta, ja joilla oli lievä tai keskivaikea atooppinen ihottuma saivat joko Elidel-

emulsioidetta tai paikallista kortikosteroidia. Tutkimuksessa immuunivasteen kypsyminen oli normaalia, ja he kehittivät tehokkaan immunisaation rokoteantigeenejä vastaan (ks. kohta 5.1).

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

Pimekrolimuusi ei ole osoittautunut fotokarsinoogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Koska merkitystä ihmiselle ei kuitenkaan tunneta, pitää ihon liiallista altistamista ultraviolettisäteilylle, mukaan lukien solarium tai PUVA-, UVA- tai UVB-hoito, välttää pimekrolimuusihoidon aikana.

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 pimekrolimuusin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa, joissa pimekrolimuusia on käytetty iholle, ei ole tullut ilmi alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Eläinkokeissa, joissa pimekrolimuusia on annosteltu suun kautta, on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Paikallisesti käytettynä pimekrolimuusin imeytyminen on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Pimekrolimuusia 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.

Paikallisesti käytettynä pimekrolimuusin imeytyminen on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa pimekrolimuusia imettäville naisille.

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Elidelillä ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu alla mainituin esiintymistiheyksin kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin 1 % pimekrolimuusiemulsioidetta, sekä spontaaneista haittavaikutusilmoituksista.

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 esiintyvyyden arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinainen	Ontelossyylä
Immuunijärjestelmä	
Erittäin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, myös vakavat muodot
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Harvinainen	Alkoholi-intoleranssi (useimmissa tapauksissa kasvojen punoitus, ihottuma, kuumotus, kutina tai turvotus pian alkoholin nauttimisen jälkeen)
Iho ja ihonalainen kudokset	
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: pimekrolimuusiemulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja, esim. iholympfomia, muita lymfomia ja ihosyöpiä (ks. kohta 4.4). Imusolmukesairautta on havaittu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä tutkimuksissa. Sen yhteyttä pimekrolimuusihoidon ei kuitenkaan ole voitu osoittaa (katso kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kliininen turvallisuustietokanta 3 kuukauden ikäisistä ja sitä vanhemmista lapsista, joita on hoidettu 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella on laaja ja pitkäaikaisia turvallisuustietoja on saatavilla aina 5 vuoteen saakka. Pikkulasten, lasten ja nuorten turvallisuusprofiilit olivat vertailukelpoisia havaittujen haittatapahtumien luonteen ja esiintymistiheyden osalta. Yleisimmät havaitut haittavaikutukset olivat levityskohdan reaktiot.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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:een estäen kalsiumista riippuvaista fosfataasia, 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 kosketukseen sikamallissa paikallinen pimekrolimuusi on yhtä tehokas kuin vahvat kortikosteroidit. Toisin kuin kortikosteroidit, pimekrolimuusi ei aiheuta ihoatrofiaa sioilla, eikä vaikuta Langerhansin soluihin hiiren ihossa.

Pimekrolimuusi ei heikennä primaari-immuunivastetta eikä vaikuta imusolmukkeisiin hiirellä allergisessa kosketukseen. 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.

Yhteenvetona, 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:aa 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: Vastaavaan kuuden viikon tutkimukseen 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 ^o :	Kokonais (keskimääräinen muutos %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ^o :	Pää/kaula (keskimääräinen muutos %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigators Global Assessment

^o 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 pie n empi kuin lähtötasolla

³: p-arvo EASI:n ANCOVA-mallista päivänä 43 (pääte muuttuja), 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. Hoito keskeytettiin, kun lehdusten hoito kortikosteroideilla aloitettiin. Vertailuryhmä sai Elidel-vehikkeliä tutkimusten sokkouttamiseksi.

Molemmista tutkimuksista lehdusten määrä väheni merkitsevästi enemmän (p<0,001) 1 % pimekrolimuusiemulsiovoideryhmässä. Hoito 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella osoittautui tehokkaammaksi kaikissa toissijaisissa arvioinneissa (Eczema Area Severity Index -arviointi, tutkijan yleisarvio, tutkimushenkilön arviointi); kutina saatiin hallintaan viikossa 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella. Suurempi osa 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella 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 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella hoidetuista potilaista ei käyttänyt kortikosteroideja 12 kuukauden aikana (lapset: 57 % Elidel vs. 32 % vertailuryhmä, pikkulapset: 64 % Elidel vs. 35 % vertailuryhmä). 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteen 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±24,2 %:ssa päivistä 24 viikkoa kestäneen

hoitajakson aikana ja vertailuryhmässä 37,2±34,6 %:ssa päivistä (p<0,001). Kaikkiaan 50,0 %:lla 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella hoidetuista potilaista ei esiintynyt lainkaan leahduksia, kun vastaava luku vertailuryhmässä oli 24,0 %.

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

Pitkäaikainen turvallisuustieto

Viisivuotiseen, avoimeen, satunnaistettuun, aktiivikontrolloituun tutkimukseen osallistui 2 418 pikkulasta iältään 3–alle 12 kuukautta, joilla oli lievä tai keskivaikea atooppinen ihottuma. Ensisijaisena tavoitteena oli verrata turvallisuutta arvioimalla haittatapahtumia, ja hoitojen vaikutuksia kehittyvään immuunijärjestelmään ja kasvunopeuteen. Pikkulapsat satunnaistettiin saamaan Elidelä (n=1 205; lisäksi lyhytaikainen paikallinen kortikosteroidihoito leahduksiin) tai mietoja/keskivahvoja paikallisia kortikosteroideja (n=1 213).

Elidel oli hyvin siedetty potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea atooppinen ihottuma ja jotka olivat tutkimuksen alussa 3–12 kuukauden ikäisiä. Haittatapahtumien profiili ja esiintymistiheys olivat samanlaiset kahdessa hoitoryhmässä. Systeemisen immuunijärjestelmän heikkenemistä ei havaittu. Atooppista ihottumaa sairastavilla, joita hoidettiin 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteella tai paikallisella kortikosteroidilla immuunivasteen kypsyminen oli normaalia, ja he kehittivät tehokkaan immunisaation rokoteantigeenejä vastaan. Kasvunopeudessa ei ollut näkyvää eroa.

Erityistutkimukset

Siedettävyytystutkimukset 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 1 % pimekrolimuusiemulsiovoiteeseen 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 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 pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla

Systeemistä pimekrolimuusialtistusta tutkittiin 58 lapsipotilaalla, iältään 3 kuukaudesta 14 vuoteen. Heistä 41 oli alle 2-vuotiaita. Hoidettava ihon pinta-ala oli 10–92 % koko kehon pinta-alasta. Lapsia hoidettiin Elidelillä kahdesti päivässä 3 viikon ajan. Viisi potilaasta 58:sta (8,6 %) sai hoitoa yhteen vuoteen saakka ”tarvittaessa” -periaatteella. Näistä potilasta kaksi oli iältään 3–6 kuukautta ja kolme >6 – ≤12 kuukautta.

Veren pimekrolimuusipitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä ihottuman määrästä ja hoidon kestosta riippumatta. Ne olivat samalla tasolla kuin aikuispotilailla.

Noin 67 % veren pimekrolimuusipitoisuuksista oli alle 0,5 ng/ml ja pikkulapsilla (iältään 3–23 kuukautta) 93 % kaikista näytteistä oli alle 2 ng/ml.

Ikäryhmässä 3–6 kuukautta, 31 %:ssa verinäytteitä pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml ja 90 %:ssa alle 2,0 ng/ml. Suurin pitoisuus oli 4,14 ng/ml mitattuna yhdestä potilasnäytteestä, jonka epäiltiin kontaminoituneen laskimopunktion aikana.

Ikäryhmässä >6 – ≤12 kuukautta, 66 %:ssa verinäytteitä pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml ja 90 %:ssa alle 2,0 ng/ml. Suurin pitoisuus oli 2,6 ng/ml mitattuna yhdestä potilasnäytteestä.

Ikäryhmässä >12 – < 24 kuukautta, 80 %:ssa verinäytteitä pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml ja 97 %:ssa alle 2,0 ng/ml. Suurin pimekrolimuusipitoisuus tässä ikäryhmässä oli 2,0 ng/ml yhdessä näytteessä.

Niillä viidellä lapsella, joita hoidettiin vuoden ajan, ja joista kaksi oli iältään 3–6 kuukautta ja kolme >6 – ≤12 kuukautta, pitoisuudet veressä olivat jatkuvasti pieniä. Maksimipitoisuus veressä oli 1,94 ng/ml yhdessä iältään 3–6 kuukautta olevan potilaan näytteessä. Pitoisuus veressä ei suurentunut ajan myötä yhdelläkään potilaalla 12 kuukauden hoidon aikana.

Lapsista ja nuorista (2–14 vuotta) 68 %:lla veren pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml ja 99 %:ssa kaikista näytteistä pitoisuus oli alle 2 ng/ml. Suurin yhdeltä potilaalta mitattu pitoisuus oli 2,0 ng/ml. Kahdeksalla 2–14-vuotiaalla lapsipotilaalla, $AUC_{(0-12h)}$ -arvot olivat 5,4–18,8 ng·h/ml. AUC-arvot potilailla, joilla hoidettava ihon pinta-ala oli lähtötilanteessa < 40 % kehon pinta-alasta, olivat verrattavissa sellaisten potilaiden arvoihin, joilla hoidettava ihon pinta-ala oli ≥ 40 %.

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

Eliminaatio

Suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen, 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 muuttamatonta pimekrolimuusianton.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Pimekrolimuusin biologinen hyötyosuus minisioilla oli 0,03 % ihon kautta annetun kerta-annoksen jälkeen (annostelu 22 h ajan puoli-okluusioilla). Vaikuttavaan aineeseen liittyvän materiaalin määrä ihossa annostelukohdassa (melkein yksinomaan muuttumaton pimekrolimuusi) pysyi käytännössä vakiona 10 päivän ajan.

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. Annostaso, 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 oralisessa 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 oralisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin anossidonnaista 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 pimekrolimuusiemulsiovoiteen 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 Kestoaika

2 vuotta. Putkilon avaamisen jälkeen 12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Viatrix Oy
Vaisalantie 2-8
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

14.2.2022

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 3 månaders ålder och uppåt med mildt till måttligt svårt atopiskt eksem där behandling med lokala kortikosteroider inte är tillräddig eller möjlig.

Hit hör exempelvis:

- Intolerans mot lokala kortikosteroider
- Bristande effekt av lokala kortikosteroider
- Användning i ansiktet och på halsen där långvarig intermittent 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 intermittent vid långtidsbehandling för att förhindra uppblossning 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 uppblossning av sjukdomen. Patienten eller vårdgivare ska avsluta behandlingen med pimekrolimus när symtom och kliniska tecken försvunnit. Behandlingen ska vara intermittent, kortvarig och inte kontinuerlig.

Sker ingen förbättring efter 6 veckor, eller vid exacerbation av sjukdomen ska 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 pimekrolimus 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 uppblussning av sjukdomen. Elidel ska användas 2 gånger om dagen.

Mjukgörande medel kan appliceras omedelbart efter att Elidel lagts på.

Pediatrik population

För spädbarn (3–23 månader), barn (2–11 år) och ungdomar (12–17 år) är dosering och administreringssätt 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.

Administreringssätt

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

Pimekrolimus 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. Pimekrolimus ska inte appliceras på potentiellt maligna eller pre-maligna hudlesioner.

Pimekrolimus 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 pimekrolimus 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 pimekrolimus 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 pimekrolimus.

Användning av Elidel kan ge upphov till lindriga och övergående reaktioner i det behandlade hudområdet, t.ex. värmekänsla och/eller en brännande förmimelse (se avsnitt 4.8). 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 den aktiva substansen pimekrolimus, som är en calcineurinhämmare. Hos transplanterade patienter har långvarig systemisk exponering för kraftfull immunsuppression vid behandling med systemiskt givna calcineurinhämmare 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 (se avsnitt 4.8). 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 pimekrolimus 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 pimekrolimus inte har fastställts för patienter med erythrodermi, kan användning av Elidel 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.

Elidel innehåller cetylalkohol och stearylalkohol, vilka kan orsaka lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem). Dessutom innehåller Elidel 10 mg bensylalkohol per 1 g kräm, vilket kan orsaka allergiska reaktioner och mild lokal irritation. Elidel innehåller också 50 mg propylenglykol (E1520) per 1 g kräm, vilket kan orsaka hudirritation.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potentiella interaktioner mellan pimekrolimus 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 pimekrolimus användas samtidigt med antibiotika, antihistaminer och kortikosteroider (orala/nasala/inhalerade).

På grund av den låga absorptionen av Elidel är det osannolikt att en potentiell systemisk interaktion vid vaccination ska inträffa. Hos patienter med omfattande eksemsutbredning rekommenderas 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. En 5-årig studie på spädbarn, tre månader upp till 12 månader gamla vid studiestart med mild till måttlig atopiskt eksem som behandlades med Elidel kräm eller topikala kortikosteroider, visade på normal mognad av immunsvaret och utvecklade effektiv immunisering mot vaccin-antigener (se avsnitt 5.1).

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

Pimekrolimus 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 pimekrolimus.

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 pimekrolimus 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 (se avsnitt 5.2), anses den potentiella risken för människa vara begränsad. Pimekrolimus 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 (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.

Följande biverkningar har observerats med de frekvenser som anges nedan under kliniska prövningar med pimekrolimus kräm 1 % och från spontanrapportering.

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 pimekrolimus kunnat fastställas (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Den kliniska säkerhetsdatabasen för barn från 3 månader och äldre som behandlats med pimekrolimus 1% kräm är omfattande med långsiktiga säkerhetsdata tillgängliga i upp till 5 år. Säkerhetsprofilerna hos spädbarn, barn och ungdomar var jämförbara till natur och frekvens av de observerade biverkningarna. De vanligaste observerade biverkningarna var reaktioner på appliceringsstället.

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. Hälso- 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 tillförsel. 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 pediatriska 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 pimekrolimus 1 % kräm. Behandling med pimekrolimus 1 % kräm 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 pimekrolimus 1 % kräm. Fler patienter som behandlats med pimekrolimus 1 % kräm 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 pimekrolimus 1 % kräm använde inga kortikosteroider under de 12 månaderna (barn: 57 % Elidel vs 32 % kontroll, spädbarn 64 % Elidel vs 35 % kontroll). Effekten av pimekrolimus 1 % kräm 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 pimekrolimus 1 % kräm upplevde ingen uppblossning, 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 % triamcinolonacetonid kräm (på bål och extremiteter) plus 1 % hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden). Både pimekrolimus 1 % kräm och lokala kortikosteroider användes utan restriktioner. Hälften av patienterna i kontrollgruppen använde lokala kortikosteroider i mer än 95 % av studiedagarna. Pimekrolimus 1 % kräm var mindre effektivt än 0,1 % triamcinolonacetonid 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.

Långsiktig säkerhet

En 5-årig öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad studie utfördes på 2 418 spädbarn, 3 månader upp till 12 månader gamla vid studiestart, med mild till måttlig atopiskt eksem. Det primära syftet var att jämföra säkerhet genom att jämföra biverkningar, och effekterna av behandlingar på det utvecklande immunsystemet och tillväxthastigheten. Spädbarn randomiserades till Elidel (n=1 205; med korttidsanvändning av lokala kortikosteroider för uppblossningar) eller till lokala kortikosteroider av låg/medelhög styrka (n=1 213).

Elidel tolererades väl av studiedeltagare 3 till 12 månader gamla vid studiestarten med mild till måttlig atopiskt eksem. Biverkningsprofil och frekvens var liknande i de två behandlingsgrupperna. Ingen nedsättning av systemiska immunutvärderingar syntes, och studiedeltagare med atopiskt eksem som behandlades med pimekrolimus 1 % kräm eller lokala kortikosteroider uppvisade normal mognad av immunsvaret och utvecklade effektiv immunisering mot vaccin-antigener. Det fanns ingen uppenbar skillnad i tillväxthastighet.

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, triamcinolonacetonid 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 pimekrolimus 1 % kräm och vehikel, vilka inte gav upphov till någon minskning av hudtjockleken.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 spädbarn, barn och ungdomar

Systemisk exponering av pimekrolimus uppmättes hos 58 pediatriska patienter i åldern 3 månader till 14 år, av dessa var 41 under 2 år. Den angripna kroppsytan (BSA) varierade från 10–92 %. Dessa barn behandlades med Elidel 2 gånger om dagen i 3 veckor. Fem (8,6 %) av de 58 patienterna behandlades i upp till ett år ”vid behov” med 2 patienter i åldern ≥ 3 till ≤ 6 månader och 3 patienter i åldern > 6 till ≤ 12 månader.

Blodkoncentrationerna av pimekrolimus var genomgående låga, oavsett lesionernas utbredning eller behandlingens längd. Blodkoncentrationerna låg inom ett intervall som motsvarade vad som uppmätts hos vuxna patienter.

Cirka 67 % av blodkoncentrationerna av pimekrolimus var under 0,5 ng/ml och 93 % av alla prover var under 2 ng/ml hos spädbarn (i åldern 3 till 23 månader).

I åldersgruppen ≥ 3 till ≤ 6 månader hade 31 % av blodproverna pimekrolimuskoncentrationer under 0,5 ng/ml och 90 % under 2,0 ng/ml med den högsta blodkoncentrationen på 4,14 ng/ml uppmätt i ett patientprov som var misstänks vara kontaminerad under venpunktion.

I åldersgruppen > 6 till ≤ 12 månader hade 66 % av blodproverna pimekrolimuskoncentrationer under 0,5 ng/ml och 90 % under 2,0 ng/ml med den högsta blodkoncentrationen på 2,6 ng/ml uppmätt i ett patientprov.

Hos spädbarn i åldern > 12 till < 24 månader hade 80 % av blodproverna pimekrolimuskoncentrationer under 0,5 ng/ml och 97 % under 2,0 ng/ml. Den maximala koncentrationen av pimekrolimus i denna åldersgrupp var 2,0 ng/ml i ett prov.

Hos de 5 barn som behandlades i ett år, varav 2 var i åldersgruppen ≥ 3 till ≤ 6 månader och 3 var i åldersgruppen > 6 till ≤ 12 månader, var blodkoncentrationerna genomgående låga (med en maximal blodkoncentration på 1,94 ng/ml i ett prov hos en patient i åldersgruppen ≥ 3 till ≤ 6 månader).

Blodkoncentrationen ökade inte över tiden hos någon patient under de 12 månader behandlingen pågick.

Hos barn och ungdomar (2–14 år) var 68 % av blodkoncentrationerna av pimekrolimus under 0,5 ng/ml och 99 % av alla prover var under 2 ng/ml, den högsta blodkoncentrationen uppmätt hos en patient var 2,0 ng/ml.

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

Efter oral administrering, aktive 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 %. Moderssubstansen 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.

Biotillgängligheten för pimekrolimus i minigrisar var 0,03 % efter en dermal engångsdos (22 timmars dosering vid halvocklusion). Mängden aktiv substansbundet material i huden vid administreringsstället (nästan uteslutande oförändrad pimekrolimus) förblev praktiskt taget konstant i 10 dagar.

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 (E1520)
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

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatrix Oy
Vaisalavägen 2-8
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

14.2.2022