

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Elidel 10 mg/g krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g krému obsahuje 10 mg pimekrolimu.

Pomocné látky so známym účinkom

10 mg benzylalkoholu, 40 mg cetylakoholu, 40 mg stearylalkoholu a 50 mg propylénglykolu (E 1520) v 1 g krému.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Krém.

Belavý a homogénny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pacientov vo veku 3 mesiace a starších s ľahkou až stredne ťažkou atopickou dermatitídou, keď liečba topickými kortikosteroidmi buď nie je vhodná, alebo nie je možná. Dôvodom môže byť:

- neznášanlivosť topických kortikosteroidov,
- nedostatočný účinok topických kortikosteroidov,
- použitie na tvári a krku, kde môže byť nevhodná dlhodobá intermitentná liečba topickými kortikosteroidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu Elidelom majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe atopickej dermatitídy.

Elidel sa môže používať krátkodobo na liečbu príznakov a prejavov atopického ekzému a intermitentne dlhodobo na zabránenie progresie do vzplanutia ochorenia.

Liečba Elidelom sa má začať, keď sa prvýkrát objavia príznaky a prejavy atopickej dermatitídy. Elidel sa má aplikovať len na oblasti postihnuté atopickou dermatitídou. Počas vzplanutia ochorenia sa má pimekrolimus používať čo najkratšie. Keď príznaky a prejavy vymiznú, pacient alebo opatrovateľ má prestať používať pimekrolimus. Liečba má byť intermitentná, krátkodobá a nie nepretržitá.

Ak po 6 týždňoch nedôjde k zlepšeniu alebo dôjde k exacerbácii ochorenia, liečba pimekrolimom sa má ukončiť. Diagnóza atopickej dermatitídy sa má prehodnotiť a majú sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

Dospelí

Tenká vrstva Elidelu sa má naniesť na postihnutú kožu dvakrát denne a jemne a úplne votrieť. Každá postihnutá oblasť kože sa má liečiť pimekrolimom až do vymiznutia ochorenia a potom sa má liečba ukončiť.

Elidel možno použiť na všetky oblasti kože vrátane hlavy, tváre, krku a intertriginózných oblastí, s výnimkou slizníc. Elidel sa nemá používať pod okluzívnymi obväzmi (pozri časť 4.4).

Pri dlhodobej liečbe atopickej dermatitídy (ekzému) sa má začať liečba Elidelom pri objavení sa prvých príznakov a prejavov atopickej dermatitídy, aby sa zabránilo vzplanutiu ochorenia. Elidel sa má používať dvakrát denne.

Emolenciá sa môžu aplikovať bezprostredne po použití Elidelu.

Pediatrická populácia

U dojčiat (3 – 23 mesiacov), detí (2 – 11 rokov) a dospievajúcich (12 – 17 rokov) sú dávkovanie a spôsob podávania rovnaké ako u dospelých.

Starší pacienti

Atopická dermatitída (ekzém) sa zriedkavo pozoruje u 65-ročných a starších pacientov. Do klinických skúšaní Elidelu nebol zaradený dostatočný počet pacientov v tomto vekovom rozmedzí, aby sa zistilo, či ich odpoveď na liečbu je iná ako u mladších pacientov.

Spôsob podávania

Elidel sa má aplikovať na postihnuté oblasti v tenkej vrstve dvakrát denne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na pimekrolimus, iné makrolaktámové zlúčeniny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krém s obsahom pimekrolimu sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými poruchami imunitného systému alebo u pacientov, ktorí dostávajú liečbu vyvolávajúcu imunosupresiu.

Dlhodobý účinok na lokálnu imunitnú odpoveď kože a incidenciu malignít kože nie je známy. Pimekrolimus sa nemá aplikovať na potenciálne maligne alebo premaligne kožné lézie.

Pimekrolimus sa nemá aplikovať na plochy postihnuté akútnymi kožnými vírusovými infekciami (herpes simplex, ovčie kiahne).

Bezpečnosť a účinnosť Elidelu sa nehodnotili pri liečbe klinicky infikovanej atopickej dermatitídy. Pred začatím liečby Elidelom majú zmiznúť klinické infekcie na miestach, ktoré sa budú liečiť.

Zatiaľ čo pacienti s atopickou dermatitídou majú sklon k povrchovým infekciám kože vrátane *eczema herpeticum* (Kaposiho variceliformná erupcia), liečba pimekrolimom sa môže spájať so zvýšeným rizikom kožných infekcií vírusom *herpes simplex* alebo *eczema herpeticum* (prejavuje sa rýchlym šírením vezikulárnych a erozívnych lézií). Pri infekcii kože vírusom herpes simplex sa má liečba pimekrolimom na infikovanom mieste prerušiť až do vymiznutia vírusovej infekcie.

U pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou sa môže počas liečby pimekrolimom zvýšiť riziko kožných bakteriálnych infekcií (impetigo).

Použitie Elidelu môže vyvolať slabé a prechodné reakcie v mieste aplikácie, napr. pocit tepla a/alebo pálenia (pozri časť 4.8). Ak je reakcia v mieste aplikácie závažná, má sa prehodnotiť riziko a prínos liečby.

Je potrebné starostlivo sa vyhýbať kontaktu s očami a sliznicami. Pri neúmyselnej aplikácii na tieto miesta sa má krém dôkladne zotrieť a/alebo spláchnuť vodou.

Lekári majú poučiť pacientov o tom, ako sa primerane chrániť pred slnkom, napr. minimalizovať pobyt na slnku, používať ochranné prípravky proti slnečnému žiareniu a zakrývať kožu vhodným oblečením (pozri časť 4.5).

Elidel obsahuje liečivo pimekrolimus, inhibítor kalcineurínu. U pacientov po transplantácii sa dlhodobá systémová expozícia intenzívnej imunosupresii po systémovom podaní inhibítorov kalcineurínu spájala so zvýšeným rizikom vzniku lymfómov a malignít kože.

U pacientov používajúcich krém obsahujúci pimekrolimus sa hlásili prípady malignít vrátane kožných a iných typov lymfómov a rakoviny kože (pozri časť 4.8). U pacientov s atopickou dermatitídou liečených Elidelom sa však nezistili významné systémové hladiny pimekrolimu.

V klinických skúšaní sa počas používania krému Elidel 10 mg/g hlásilo 14/1 544 (0,9 %) prípadov lymfadenopatie (pozri časť 4.8). Tieto prípady lymfadenopatie zvyčajne súviseli s infekciami a po primeranej antibiotickej liečbe sa pozorovalo vymiznutie príznakov. Väčšina z týchto 14 prípadov mala buď jasnú etiológiu alebo sa vedelo, ako ich vyriešiť. U pacientov, ktorí používajú krém Elidel 10 mg/g a u ktorých vznikne lymfadenopatia, sa má vyšetriť etiológia lymfadenopatie. V prípade nejasej etiológie lymfadenopatie alebo prítomnosti akútnej infekčnej mononukleózy sa má liečba pimekrolimom ukončiť. Pacientov, u ktorých vznikne lymfadenopatia, je potrebné sledovať, aby sa zabezpečilo, že lymfadenopatia vymizla.

Populácie s potenciálne vyšším rizikom systémovej expozície

Použitie Elidelu sa nesledovalo u pacientov s Nethertonovým syndrómom. Vzhľadom na možnosť zvýšenej systémovej absorpcie pimekrolimu sa neodporúča použitie Elidelu u pacientov s Nethertonovým syndrómom.

Bezpečnosť pimekrolimu sa nestanovila u pacientov s erythrodermiou, preto sa neodporúča používať Elidel v tejto populácii pacientov.

Použitie Elidelu pod okluzívnym obvazom sa u pacientov nesledovalo. Okluzívne obvazy sa neodporúčajú.

U pacientov s ťažkým zápalom a/alebo poškodením kože môžu byť systémové koncentrácie vyššie.

Elidel obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, ktoré môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu). Ďalej Elidel obsahuje aj 10 mg benzylalkoholu na 1 g krému, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie a mierne miestne podráždenie. Elidel obsahuje aj 50 mg propylénglykolu (E 1520) na 1 g krému, ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prípadné interakcie medzi pimekrolimom a inými liekmi sa systematicky nehodnotili. Pimekrolimus sa metabolizuje výlučne prostredníctvom CYP 450 3A4. Vzhľadom na minimálny rozsah jeho absorpcie sú interakcie pimekrolimu so systémovo podávanými liekmi nepravdepodobné (pozri časť 5.2).

Doterajšie údaje naznačujú, že pimekrolimus sa môže použiť súbežne s antibiotikami, antihistaminikami a kortikosteroidmi (podávanými perorálne/intranazálne/inhalačne).

Absorpcia Elidelu je minimálna, preto je prípadná systémová interakcia s očkovaním nepravdepodobná. U pacientov s rozsiahlym ochorením sa očkovanie odporúča v obdobiach bez liečby.

Aplikácia pimekrolimu na miesto očkovania v čase, keď ešte pretrváva lokálna reakcia, sa neskúmala, a preto sa neodporúča. V 5-ročnej štúdiu u dojčiat, ktoré boli v čase zahrnutia do štúdie vo veku od 3 mesiacov do menej ako 12 mesiacov a mali ľahkú až stredne ťažkú atopickú dermatitídu (AD); pacienti s AD liečení krémom Elidel alebo topickými kortikosteroidmi (TCS) vykazovali normálne dozrievanie imunitnej odpovede a vyvinula sa u nich účinná imunizácia proti antigénom očkovacej látky (pozri časť 5.1).

Nie sú skúsenosti so súčasným použitím imunosupresívnej liečby atopického ekzému, napr. UVB, UVA, PUVA, azatioprínu a cyklosporínu A.

Pimekrolimus nemá fotokarcinogénny potenciál u zvierat (pozri časť 5.3). Aj keď významnosť tohto zistenia pre ľudí nie je známa, je potrebné sa počas liečby pimekrolimom vyhýbať nadmernému vystavovaniu kože ultrafialovému svetlu vrátane svetla v soláriu alebo liečby PUVA, UVA alebo UVB.

U pacientov, ktorí používali krém s obsahom pimekrolimu, sa krátko po požití alkoholu pozorovali zriedkavé prípady návalov horúčavy, vyrážky, pálenia, svrbenia alebo opuchu (pozri časť 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pimekrolimu u gravidných žien. Štúdie dermálnej aplikácie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po perorálnom podaní (pozri časť 5.3). Vzhľadom na minimálny rozsah absorpcie pimekrolimu po topickej aplikácii pimekrolimu (pozri časť 5.2) sa potenciálne riziko pre ľudí považuje za obmedzené. Pimekrolimus sa však nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nevykonal sa štúdie o vylučovaní lieku do mlieka po topickej aplikácii zvieratám a použitie Elidelu u dojčiacich žien sa nesledovalo. Nie je známe, či sa pimekrolimus vylučuje do mlieka po topickej aplikácii.

Vzhľadom na minimálny rozsah absorpcie pimekrolimu po topickej aplikácii pimekrolimu (pozri časť 5.2) sa však potenciálne riziko pre ľudí považuje za obmedzené. Pri použití pimekrolimu u dojčiacich žien je potrebná opatrnosť.

Dojčiace matky môžu Elidel používať, ale nemajú si Elidel aplikovať na prsníky, aby náhodou nedošlo požitiu lieku novorodencom.

Fertilita

K dispozícii nie sú klinické údaje o účinkoch pimekrolimu na fertilitu jedincov ženského a mužského pohlavia (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy žiadny vplyv Elidelu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce udalosti boli reakcie v mieste aplikácie, ktoré sa hlásili u približne 19 % pacientov liečených Elidelom a u 16 % pacientov v kontrolných skupinách. Tieto reakcie sa vyskytovali spravidla na začiatku liečby, boli slabé/stredne silné a trvali krátko.

Nasledujúce nežiaduce účinky pochádzajú z klinických skúšaní s použitím 1 % krému s obsahom pimekrolimu a zo spontánnych hlásení. Boli pozorované s frekvenciou uvedenou nižšie.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie (najčastejšie z nich ako prvé) podľa nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Menej časté	Molluscum contagiosum
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Anafylaktické reakcie vrátane závažných foriem
Poruchy metabolizmu a výživy	
Zriedkavé	Intolerancia alkoholu (vo väčšine prípadov sa krátko po požití alkoholu vyskytli návaly horúčavy, vyrážka, pálenie, svrbenie alebo opuch)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Infekcie kože (folikulitída)
Menej časté	Furunkulus, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), papilóm kože a zhoršenie ochorenia
Zriedkavé	Alergické reakcie (napr. exantém, urtikária, angioedém), zmeny sfarbenia kože (napr. hypopigmentácia, hyperpigmentácia)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pálenie v mieste aplikácie
Časté	Reakcie v mieste aplikácie (podráždenie, svrbenie a erytém)
Menej časté	Poruchy v mieste aplikácie (exantém, bolesť, parestézia, deskvamácia, suchosť, edém)

Po uvedení lieku na trh: U pacientov, ktorí používali krém s obsahom pimekrolimu, sa hlásili prípady malignít vrátane kožných a iných typov lymfómov a rakoviny kože (pozri časť 4.4).

Po uvedení lieku na trh a v klinických skúšaníach sa hlásili prípady lymfadenopatie, nie je však potvrdená príčinná súvislosť s liečbou pimekrolimom (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Databáza klinickej bezpečnosti u detí vo veku 3 mesiace a starších liečených 1 % krémom s obsahom pimekrolimu je rozsiahla a údaje o dlhodobej bezpečnosti sú dostupné až od 5 rokov. Bezpečnostné profily u dojčiat, detí a dospelých boli z hľadiska povahy a frekvencie pozorovaných nežiaducich udalostí porovnateľné. Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie boli reakcie v mieste aplikácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú skúsenosti s predávkovaním Elidelu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné dermatologiká. Liečivá na dermatitídy, s výnimkou kortikosteroidov. ATC kód: D11AH02

Mechanizmus účinku

Pimekrolimus je lipofilný askomycínový makrolaktámový derivát s protizápalovým účinkom a bunkovo selektívny inhibítor tvorby a uvoľňovania zápalových cytokínov.

Pimekrolimus sa viaže s vysokou afinitou na makrofilín-12 a inhibuje kalcineurín, fosfatázu závislú od vápnika. Dôsledkom je blokovanie syntézy zápalových cytokínov v T bunkách.

Farmakodynamické účinky

Pimekrolimus vykazuje vysokú protizápalovú aktivitu po topickej a systémovej aplikácii na zvieracích modeloch zápalu kože. Pimekrolimus je po topickej aplikácii na prasačích modeloch alergickej kontaktnej dermatitídy rovnako účinný ako účinné kortikosteroidy. Na rozdiel od kortikosteroidov pimekrolimus nevyvoláva atrofiu kože u prasiat a neovplyvňuje Langerhansove bunky v koži myší.

Pimekrolimus neoslabuje primárnu imunitnú odpoveď, ani neovplyvňuje lymfatické uzliny pri alergickej kontaktnej dermatitíde u myší. Topický pimekrolimus preniká do ľudskej kože podobne ako kortikosteroidy, ale oveľa menej cez ňu prestupuje, čo poukazuje na veľmi malú schopnosť systémovej absorpcie pimekrolimu.

Celkovo má pimekrolimus v koži selektívny farmakologický profil, ktorým sa líši od kortikosteroidov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Profil účinnosti a bezpečnosti Elidelu sa vyhodnotil u viac ako 2 000 pacientov vrátane dojčiat (≥ 3 mesiace), detí, dospievajúcich a dospelých, ktorí boli zaradení do klinických skúšaní fázy II. a III. Viac ako 1 500 týchto pacientov sa liečilo Elidelom a viac ako 500 dostalo kontrolnú liečbu, t. j. buď vehikulum Elidelu a/alebo topické kortikosteroidy.

Krátkodobá (akútna) liečba:

Deti a dospievajúci: Vykonali sa dve klinické skúšania kontrolované vehikulom trvajúce 6 týždňov, do ktorých bolo zaradených spolu 403 pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Pacienti sa liečili Elidelom dvakrát denne. Údaje z obidvoch štúdií sa zlúčili.

Dojčatá: Podobná 6-týždňová štúdia sa vykonala so 186 pacientmi vo veku 3 – 23 mesiacov.

V týchto troch klinických skúšaníach trvajúcich 6 týždňov boli nasledovné výsledky účinnosti pri koncových ukazovateľoch:

Koncový ukazovateľ	Kritériá	Deti a dospievajúci			Dojčatá		
		Elidel 1 % (n = 267)	Vehikulum (n = 136)	Hodnota p	Elidel 1 % (n = 123)	Vehikulum (n = 63)	Hodnota p
IGA*:	Úplné alebo takmer úplné vymiznutie ¹	34,8 %	18,4 %	0,001	54,5 %	23,8 %	0,001
IGA*:	Zlepšenie ²	59,9 %	33 %	Nestano-vená	68 %	40 %	Nestano-vená
Svrbenie:	Žiadne alebo slabé	56,6 %	33,8 %	0,001	72,4 %	33,3 %	0,001
EASI°:	Celkovo (priemerná % zmena) ³	-43,6	-0,7	0,001	-61,8	+7,35	0,001
EASI°:	Hlava/krk (priemerná % zmena) ³	-61,1	+0,6	0,001	-74,0	+31,48	0,001

* Celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom (Investigator's Global Assessment, IGA)

° Index závažnosti postihnutia ekzémom (Eczema Area Severity Index, EASI): priemerná % zmena klinických príznakov (erytém, infiltrácia, exkoriácia, lichenifikácia) a postihnutej plochy povrchu tela

¹: Hodnota p na základe testu CMH rozvrstvená podľa centra

²: Zlepšenie = nižšie IGA ako východisková hodnota

³: Hodnota p na základe modelu ANCOVA EASI ukazovateľa v deň 43, s centrom a liečbou ako faktormi a východiskovou hodnotou EASI (v deň 1) ako spolupremennou

Významné zmiernenie svrbenia sa pozorovalo počas prvého týždňa liečby u 44 % detí a dospelých a u 70 % dojčiat.

Dospelí: Elidel bol menej účinný ako 0,1 % betametazón-17-valerát pri krátkodobej liečbe (3 týždne) dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou.

Dlhodobá liečba

Vykonal sa dve dvojito-zaslepené klinické skúšania dlhodobej liečby atopickej dermatitídy u 713 detí a dospelých (2 – 17 rokov) a 251 dojčiat (3 – 23 mesiacov). Elidel sa hodnotil ako základná liečba.

Elidel sa použil pri prvých príznakoch svrbenia a sčervenenia, aby sa zabránilo progresii do vzplanutia atopickej dermatitídy. Iba v prípade vzplanutia závažného ochorenia, ktoré sa nezvládlo Elidelom, sa začala liečba stredne účinnými topickými kortikosteroidmi. Keď sa na liečbu vzplanutí začali používať kortikosteroidy, liečba Elidelom sa prerušila. Kontrolná skupina dostávala vehikulum Elidelu, aby klinické skúšania ostali slepé.

V oboch klinických skúšaniach sa preukázalo významné zníženie incidencie vzplanutí ($p < 0,001$) v prospech liečby 1 % krémom s obsahom pimekrolimu; liečba 1 % krémom s obsahom pimekrolimu vykazovala lepšiu účinnosť pri všetkých sekundárnych hodnoteniach (index závažnosti postihnutia ekzémom, celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom, hodnotenie pacientom); svrbenie sa potlačilo 1 % krémom s obsahom pimekrolimu v priebehu jedného týždňa. Viac pacientov liečených 1 % krémom s obsahom pimekrolimu ukončilo bez vzplanutia ochorenia 6 mesiacov [deti (61 % v skupine s Elidelom oproti 34 % v kontrolnej skupine), dojčatá (70 % v skupine s Elidelom oproti 33 % v kontrolnej skupine)] a 12 mesiacov [deti (51 % v skupine s Elidelom oproti 28 % v kontrolnej skupine), dojčatá (57 % v skupine s Elidelom oproti 28 % v kontrolnej skupine)].

Elidel znižoval potrebu použitia topických kortikosteroidov: viac pacientov liečených 1 % krémom s obsahom pimekrolimu nepoužilo kortikosteroidy počas 12 mesiacov [deti (57 % v skupine s Elidelom oproti 32 % v kontrolnej skupine), dojčatá (64 % v skupine s Elidelom oproti 35 % v kontrolnej skupine)]. Účinnosť 1 % krému s obsahom pimekrolimu sa s časom nemenila.

Do 6-mesačnej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, paralelne usporiadanej štúdie kontrolovaného vehikulom a s podobným usporiadaním bolo zahrnutých 192 dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou. Topické kortikosteroidy sa používali $14,2 \pm 24,2$ % dní počas 24-týždňového obdobia liečby v skupine s Elidelom a $37,2 \pm 34,6$ % dní v kontrolnej skupine ($p < 0,001$). Celkovo u 50,0 % pacientov liečených 1 % krémom s obsahom pimekrolimu nedošlo k vzplanutiu ochorenia v porovnaní s 24,0 % pacientov randomizovaných do kontrolnej skupiny.

V 1-ročnej, dvojito-zaslepenej štúdii u dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou sa porovnával Elidel s 0,1 % krémom s obsahom triamcinolónacetónidu (na trup a končatiny) a 1 % krémom s obsahom hydrokortizónacetátu (na tvár, krk a intertriginózne oblasti). 1 % krém s obsahom pimekrolimu aj topické kortikosteroidy sa používali bez obmedzenia. Polovica pacientov v kontrolnej skupine dostávala počas štúdie topické kortikosteroidy viac ako 95 % dní. Pri dlhodobej liečbe (52 týždňov) u dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou bo 1 % krém s obsahom pimekrolimu menej účinný ako 0,1 % krém s obsahom triamcinolónacetónidu (na trup a končatiny) a 1 % krém s obsahom hydrokortizónacetátu (na tvár, krk a intertriginózne oblasti).

Dlhodobá bezpečnosť

Do 5-ročnej, otvorenej, randomizovanej štúdie s aktívnym komparátorom bolo zahrnutých 2 418 dojčiat, ktoré boli v čase zaradenia do štúdie vo veku od 3 mesiacov do menej ako 12 mesiacov a mali ľahkú až stredne ťažkú atopickú dermatitídu (AD). Primárnym cieľom bolo porovnať bezpečnosť hodnotením nežiaducich udalostí a účinky liečby na vyvíjajúci sa imunitný systém a rýchlosť rastu. Dojčatá boli randomizované do skupiny s Elidelom (n = 1 205, s krátkodobými topickými kortikosteroidmi [TCS] pre prípady vzplanutia choroby) alebo so slabो/stredne účinnými TCS (n = 1 213).

Elidel bol dobre tolerovaný u jedincov s ľahkou až stredne ťažkou AD, ktorí boli na začiatku štúdie vo veku 3 až 12 mesiacov. Profil a frekvencia nežiaducich udalostí boli v oboch liečebných skupinách podobné. Nepozorovalo sa zhoršenie hodnotenia systémovej imunity a jedinci s AD, ktorí sa liečili 1 % krémom s obsahom pimekrolimu alebo TCS vykazovali normálne dozrievanie imunitnej odpovede a vyvinula sa u nich účinná imunizácia proti antigénom očkovacej látky. V rýchlosti rastu nebol zjavný rozdiel.

Špeciálne klinické skúšania

Klinické skúšania znášanlivosti ukázali, že Elidel nemal schopnosť vyvolať kontaktnú senzibilizáciu, fototoxicitu alebo fotosenzibilizáciu, ani neukázali kumulatívne podráždenie.

Schopnosť Elidelu vyvolať atrofiu u ľudí sa skúšala v porovnaní so stredne a silno účinnými topickými steroidmi (0,1 % krém s obsahom betametazón-17-valerátu, 0,1 % krém s obsahom triamcinolónacetónidu) a vehikulom u šestnástich zdravých dobrovoľníkov pri aplikácii trvajúcej 4 týždne. V porovnaní s 1 % krémom s obsahom pimekrolimu a vehikulom, ktoré nevyvolali stenčenie kože, obidva topické kortikosteroidy vyvolali významné stenčenie kože, ktoré sa zmeralo echograficky.

Pediatrická populácia

Výsledky významných štúdií s dojčatami, deťmi a dospelými sú detailne uvedené v časti 5.1

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje u ľudí

Absorpcia u dospelých

Systémová expozícia pimekrolimu sa sledovala u 12 dospelých s atopickou dermatitídou liečených Elidelom dvakrát denne počas 3 týždňov. Postihnutá plocha povrchu tela (BSA) bola v rozmedzí 15-59 %. Koncentrácie pimekrolimu v krvi boli v 77,5 % prípadov nižšie ako 0,5 ng/ml a 99,8 % všetkých vzoriek bolo pod 1 ng/ml. Najvyššia koncentrácia pimekrolimu v krvi bola 1,4 ng/ml u jedného pacienta.

U 40 dospelých pacientov liečených až do 1 roka Elidelom, ktorí mali východiskovú hodnotu postihnutej BSA 14 – 62 %, bolo 98 % koncentrácií pimekrolimu v krvi pod 0,5 ng/ml. Maximálna koncentrácia v krvi 0,8 ng/ml sa stanovila len u 2 pacientov v 6. týždni liečby. Koncentrácia v krvi sa časom nezvýšila u žiadneho pacienta počas 12 mesiacov liečby. 8 dospelých pacientov s atopickou dermatitídou, u ktorých bolo možné kvantifikovať AUC, malo hodnoty AUC_(0-12h) v rozmedzí 2,5 až 11,4 ng.h/ml.

Absorpcia u dojčiat, detí a dospelých

Systémová expozícia pimekrolimu sa sledovala u 58 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 14 rokov, z toho 41 bolo mladších ako 2 roky. Postihnutá BSA bola v rozmedzí 10 – 92 %. Tieto deti boli liečené Elidelom dvakrát denne počas 3 týždňov. Päť (8,6 %) z 58 pacientov bolo liečených až do 1 roka „podľa potreby“, pričom 2 pacienti boli vo veku ≥ 3 až ≤ 6 mesiacov a 3 pacienti boli vo veku > 6 až ≤ 12 mesiacov.

Koncentrácie pimekrolimu v krvi boli trvalo nízke bez ohľadu na rozsah liečených lézií alebo trvanie liečby. Boli v podobnom rozmedzí ako u dospelých pacientov.

Približne 67 % koncentrácií pimekrolimu v krvi bolo pod ako 0,5 ng/ml a 93 % všetkých vzoriek bolo pod 2 ng/ml u dojčiat (vo veku 3 až 23 mesiacov).

Vo vekovej skupine ≥ 3 až ≤ 6 mesiacov malo 31 % krvných vzoriek koncentrácie pimekrolimu pod 0,5 ng/ml a 90 % pod 2,0 ng/ml, pričom pri najvyššej koncentrácii v krvi 4,14 ng/ml, ktorá bola stanovená zo vzorky od jedného pacienta, bolo podozrenie na kontamináciu počas venepunkcie.

Vo vekovej skupine > 6 až ≤ 12 mesiacov malo 66 % krvných vzoriek koncentrácie pimekrolimu pod 0,5 ng/ml a 90 % pod 2,0 ng/ml, pričom najvyššia koncentrácia v krvi 2,6 ng/ml bola stanovená vo vzorke od jedného pacienta.

V skupine dojčiat vo veku > 12 až < 24 mesiacov malo 80 % krvných vzoriek koncentrácie pimekrolimu v krvi pod 0,5 ng/ml a 97 % pod 2,0 ng/ml. Maximálna koncentrácia pimekrolimu v tejto vekovej skupine bola 2,0 ng/ml v jednej vzorke.

U 5 detí liečených 1 rok, z ktorých 2 boli vo veku ≥ 3 až ≤ 6 mesiacov a 3 boli vo veku > 6 až ≤ 12 mesiacov, boli koncentrácie v krvi trvalo nízke, pričom maximálna koncentrácia v krvi 1,94 ng/ml bola stanovená vo vzorke od jedného pacienta vo veku ≥ 3 až ≤ 6 mesiacov. Počas 12 mesiacov liečby nedošlo u žiadneho pacienta k zvýšeniu koncentrácie v krvi.

U detí a dospelých (2 až 14 rokov) bolo 68 % koncentrácií pimekrolimu v krvi pod 0,5 ng/ml a 99 % všetkých vzoriek bolo pod 2 ng/ml, pričom najvyššia koncentrácia v krvi 2,0 ng/ml bola stanovená u jedného pacienta.

U 8 pediatrických pacientov vo veku 2 – 14 rokov boli hodnoty $AUC_{(0-12h)}$ v rozmedzí 5,4 až 18,8 ng.h/ml. Rozmedzia hodnôt AUC pozorované u pacientov s východiskovou hodnotou postihnutej BSA 40 % a ≥ 40 % boli porovnateľné.

Maximálna liečená BSA bola v klinických farmakologických štúdiách 92 % a v klinických skúšaní fázy III až do 100 %.

Distribúcia

V súlade so selektívnym pôsobením pimekrolimu v koži sú jeho hladiny v krvi po topickej aplikácii veľmi nízke. Preto nebolo možné stanoviť metabolizmus pimekrolimu po topickej aplikácii.

V štúdiách väzby na plazmatické bielkoviny *in vitro* sa zistilo, že 99,6 % pimekrolimu v plazme sa viaže na bielkoviny. Hlavná frakcia pimekrolimu v plazme sa viaže na rôzne lipoproteíny.

Biotransformácia

Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného pimekrolimu zdravým dobrovoľníkom bol nezmenený pimekrolimus hlavným komponentom v krvi súvisiacim liečivom; prítomné boli aj početné vedľajšie metabolity so stredne silnou polaritou, ktoré sa zdali byť produktom O-demetylácií a oxygenácie.

Nepozoroval sa žiadny metabolizmus pimekrolimu v ľudskej koži *in vitro*.

Eliminácia

Po perorálnom podaní sa rádioaktivita súvisiaca s liečivom vylučovala hlavne stolicou (78,4 %) a iba malá časť (2,5 %) sa zistila v moči. Celkové priemerné zistené množstvo rádioaktivity (recovery of radioactivity) bolo 80,9 %. Materská zlučenina sa v moči nezistila a menej ako 1 % rádioaktivity v stolici predstavoval nezmenený pimekrolimus.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V obvyklých štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a karcinogenity pri perorálnom podaní sa vyvolali účinky pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich expozíciu u ľudí, aby ich klinický význam bol zanedbateľný. Pimekrolimus nemal genotoxický, antigénny, fototoxický, fotoalergizujúci alebo fotokarcinogénny potenciál. Štúdie vývoja embrya/fétu u potkanov a králikov a karcinogenity u myši a potkanov pri aplikácii na kožu boli negatívne.

Biologická dostupnosť pimekrolimu u miniprasiat po jednorazovej dermálnej dávke (aplikovanej počas 22 hodín pod semioklúziou) bola 0,03 %. Množstvo látky súvisiacej s liečivom v koži v mieste aplikácie (takmer výlučne nezmenený pimekrolimus) zostalo počas 10 dní prakticky konštantné.

Účinky na reprodukčné orgány a zmeny funkcií pohlavných hormónov sa pozorovali u samcov aj samíc potkana v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky 10 alebo 40 mg/kg/deň (= 20- až 60-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu). Dokladajú to nálezy v štúdiu fertility. Hladina bez pozorovaných nepriaznivých účinkov (NOAEL) na fertilitu samíc bola 10 mg/kg/deň (= 20-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu). V štúdiu embryotoxicity pri perorálnom podávaní králikom sa pozoroval vyšší podiel absorpcií spojený s toxicitou pre matky pri dávke 20 mg/kg/deň (= 7-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu); nedošlo k ovplyvneniu priemerného počtu živých fétov.

Zvýšenie incidencie lymfómov závislé od dávky sa pozorovalo pri všetkých dávkach podávaných perorálne opiciam v štúdiu toxicity trvajúcej 39 týždňov. Príznaky zotavenia a/alebo aspoň čiastočnej reverzibilnosti účinkov sa u niekoľkých zvierat zaznamenali po ukončení podávania. Nemožnosť odvodenia NOAEL bráni stanoveniu miery bezpečnosti medzi nekarcinogénnou koncentráciou u opíc a expozíciou u pacientov. Systémová expozícia pri LOAEL 15 mg/kg/deň bola 31-násobkom najvyššej maximálnej expozície pozorovanej u ľudí (pediatrický pacient). Riziko u ľudí nemožno úplne vylúčiť, pretože potenciál pre lokálnu imunosupresiu pri dlhodobom používaní krému obsahujúceho pimekrolimus nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
oleylalkohol
propylénglykol (E 1520)
stearylalkohol
cetylalkohol
mono- a diacylglyceroly mastných kyselín
cetylsíran sodný a stearylsíran sodný
benzylalkohol
bezvodá kyselina citrónová
hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky. Po prvom otvorení obalu: 12 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s fenolepoxidovým ochranným lakom na vnútornej strane a polypropylénové skrutkovacie viečko.

Tuby s 5, 15, 30, 60 a 100 g.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

46/0335/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. novembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. novembra 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022