

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Elidel 10 mg/g krém

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje pimecrolimusum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

10 mg benzylalkoholu, 40 mg cetylalkoholu, 40 mg stearylalkoholu a 50 mg propylenglykolu (E 1520) v 1 gramu krému.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bělavý, homogenní krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů ve věku 3 měsíce a starších s mírnou nebo středně závažnou formou atopické dermatitidy, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy buď nevhodná nebo není možná. Například:

- nesnášenlivost lokálních kortikosteroidů,
- nedostatečná účinnost lokálních kortikosteroidů,
- použití na obličej a krk, kde dlouhodobá intermitentní léčba lokálními kortikosteroidy může být nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu Elidelem mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy.

Elidel může být používán při krátkodobé léčbě příznaků a symptomů atopického ekzému a intermitentně při dlouhodobé léčbě, aby se zabránilo vzplanutí onemocnění.

Léčba Elidelem musí být zahájena co nejdříve po objevení se známek a symptomů atopické dermatitidy. Elidel se má aplikovat pouze na oblasti postižené atopickou dermatidou. Pimecrolimus se má používat jen co nejkratší dobu během vzplanutí onemocnění. Pacienti nebo ošetřovatelé mají přerušit používání pimecrolimu, jakmile známky nebo symptomy odezní. Léčba má být intermitentní, krátkodobá, ale ne trvalá.

Pokud nedojde během 6 týdnů léčby ke zlepšení onemocnění, nebo v případě exacerbace onemocnění, musí být léčba ukončena. Diagnóza atopické dermatitidy se musí přehodnotit a je nutno zvážit jiné možnosti léčby.

Dospělí

Elidel se aplikuje dvakrát denně v tenké vrstvě na postižená místa, do kterých se jemně a úplně vetře. Každá postižená oblast kůže má být léčena pimekrolimem až do vyléčení. Potom může být léčba ukončena.

Elidel se může aplikovat na všechny oblasti kůže, včetně hlavy, obličeje, krku a intertriginózních oblastí, s výjimkou sliznic. Elidel nesmí být překrýván obvazem (viz bod 4.4).

Při dlouhodobé léčbě atopické dermatitidy (ekzému) musí být léčba zahájena co nejdříve po objevení se známek a symptomů onemocnění, aby se zabránilo vzplanutí onemocnění. Elidel se používá dvakrát denně. Emoliencia mohou být aplikována bezprostředně po použití Elidelu.

Pediatrická populace

U kojenců (3 – 23 měsíců), dětí (2 – 11 let) a dospívajících (12 – 17 roků) je dávkování a způsob aplikace stejné jako u dospělých.

Starší pacienti

Atopická dermatitida (ekzém) byla jen vzácně pozorována u pacientů ve věku 65 let nebo starších. Klinické studie Elidelu nezahrnují v této věkové kategorii dostatečný počet pacientů, aby bylo možné stanovit, zda se jejich odpověď na léčbu liší od mladších pacientů.

Způsob podání

Elidel se aplikuje dvakrát denně v tenké vrstvě na postiženou kůži.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na pimekrolimus, jiné makrolaktamy nebo na kteroukoli pomocnou uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pimekrolimus se nemá používat u pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem imunity nebo u pacientů léčených imunosupresivou.

Dlouhodobý účinek na lokální imunitní kožní odpověď a na výskyt malignit kůže není znám. Pimekrolimus se nemá aplikovat na potenciálně maligní nebo premaligní kožní léze.

Pimekrolimus se nemá aplikovat na oblasti kůže postižené kožní virovou infekcí (herpes simplex, plané neštovice).

Účinnost a bezpečnost Elidelu nebyla hodnocena u infikovaných atopických dermatitid. Před zahájením léčby Elidelem musí být infikované místo zbaveno infekce.

Protože pacienti s atopickou dermatitidou jsou náchylní k superficiální infekci kůže včetně herpetického ekzému (Kaposiho variceliformní erupce), může léčba pimekrolimem souviset se zvýšeným rizikem výskytu kožní virové infekce herpes simplex nebo herpetickým ekzémem (manifestujícím se rychlým šířením vesikulárních a erozivních lézí). V případě kožní virové infekce herpes simplex musí být léčba pimekrolimem přerušena, a to až do vyléčení virové infekce.

U pacientů se závažnou formou atopické dermatitidy se může během léčby pimekrolimem vyskytnout

zvýšené riziko bakteriální infekce (impetiga).

Aplikace Elidelu může být příčinou mírné, přechodné reakce v místě aplikace, jako je pocit tepla a/nebo pálení (viz bod 4.8). Pokud je reakce v místě aplikace závažná, je nutné posoudit riziko proti přínosu a léčba má být přehodnocena.

Při aplikaci je nutná pečlivost a opatrnost, aby se zabránilo kontaktu s okem nebo sliznicemi. Pokud se nedopatřením krém dostane do oka nebo na sliznice, je nutné ho dobře vyčistit a/nebo vypláchnout vodou.

Lékaři mají pacientům doporučit vhodnou ochranu proti slunečnímu záření, jako je minimalizace doby pobytu na slunci, používání krémů chránících proti UV paprskům a chránění pokožky vhodným oblečením (viz bod 4.5).

Elidel obsahuje léčivou látku pimekrolimus, inhibitor kalcineurinu. U transplantovaných pacientů souvisela dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání inhibitoru kalcineurinu se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit.

U pacientů používajících pimekrolimus krém byly hlášeny případy výskytu malignit včetně kožních a dalších typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). Nicméně se nezjistilo, že by pacienti s atopickou dermatitidou léčení Elidelem měli signifikantní systémové hladiny pimekrolimu.

V klinických studiích bylo během léčby Elidel 10 mg/g krémem hlášeno 14 případů u 1 544 pacientů lymfadenopatie (0,9 %) (viz bod 4.8). Tyto případy lymfadenopatie obvykle souvisely s infekcí a vymizely po vhodné léčbě antibiotiky. Většina z těchto 14 případů měla buď jasnou etiologii nebo bylo jasné, jak je řešit. U pacientů, kteří jsou léčeni Elidel 10 mg/g krémem a u kterých se rozvinula lymfadenopatie, musí být vyšetřena její etiologie. V případě nejasnosti etiologie lymfadenopatie nebo přítomnosti akutní infekční mononukleózy musí být léčba pimekrolimem přerušena. Pacienti, u kterých se rozvine lymfadenopatie, musí být sledováni, aby bylo zajištěno, že lymfadenopatie vymizela.

Skupiny s potenciálně vysokým rizikem systémové expozice

Elidel nebyl hodnocen u pacientů s Nethertonovým syndromem. Vzhledem k možnému zvýšení systémové absorpce pimekrolimu se Elidel u pacientů s Nethertonovým syndromem nedoporučuje.

Bezpečnost pimekrolimu nebyla stanovena u pacientů trpících erythrodermií, a proto se použití Elidelu u těchto pacientů nedoporučuje.

Používání Elidelu pod okluzivním obvazem nebylo studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

U pacientů s těžce zanícenou a/nebo poškozenou kůží mohou být vyšší systémové koncentrace.

Elidel obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, které mohou způsobit místní kožní reakce (např. kontaktní dermatitidu). Dále Elidel také obsahuje 10 mg benzylalkoholu v 1 g krému, který může způsobit alergické reakce a mírné místní podráždění. Elidel také obsahuje 50 mg propylenglykolu (E 1520) v 1 g krému, který může způsobit podráždění kůže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost interakcí mezi pimekrolimem a jinými léčivými přípravky nebyla systematicky studována. Pimekrolimus je výlučně metabolizován cytochromem CYP 450 3A4. Vzhledem k tomu, že je absorpce pimekrolimu minimální, je výskyt interakcí pimekrolimu se systémově podávanými léky nepravděpodobný (viz bod 5.2).

Současné znalosti naznačují, že pimekrolimus může být užíván společně s antibiotiky, antihistaminiky

a kortikosteroidy (perorálními, nosními, inhalačními).

Vzhledem k minimální absorpci Elidelu, je potenciální výskyt systémové reakce po vakcinaci nepravděpodobný. U pacientů s rozsáhlým onemocněním se doporučuje očkovat v mezidobí, kdy není Elidel aplikován.

Aplikace pimekrolimu na oblast vakcinace v době, kdy dosud neodezněly lokální reakce, nebyla hodnocena, proto se nedoporučuje. V 5leté studii u kojenců ve věku od 3 měsíců do méně než 12 měsíců při zařazení s mírnou až středně těžkou atopickou dermatitidou (AD) pacienti s AD, kteří byli léčeni krémem Elidel nebo TCS, vykazovali normální zrání imunitní odpovědi a vyvinuli účinnou imunizaci proti antigenům vakcíny (viz část 5.1).

Také nejsou zkušenosti se souběžným podáním imunosupresivní léčby aplikovanou při atopickém ekzému, jako je UVB, UVA, PUVA, azathioprin a cyklosporin A.

U zvířat nebyl pozorován fotokarcinogenní potenciál pimekrolimu (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že není známa relevance pro člověka, má se během léčby pimekrolimem zabránit excesivnímu vystavení kůže ultrafialovému světlu, včetně solárií, léčbě pomocí PUVA, UVA nebo UVB.

U pacientů, kteří používali krém s obsahem pimekrolimu, byly krátce po požití alkoholu pozorovány vzácné případy zarudnutí, vyrážky, pálení, svědění nebo otoku (viz bod 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pro užití pimekrolimu u těhotných žen není dosud dostatek údajů. U zvířat dermální aplikace neovlivnila negativně průběh březosti zvířat, nebylo zjištěno poškození embryonálního vývoje plodu, ani nebyl zjištěn negativní vliv na průběh porodu a postnatálního vývoje mláďat. Po perorálním podání zvířatům byla zjištěna reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Na základě minimální resorpce léčivé látky, pimekrolimu, po lokální aplikaci pimekrolimu na kůži (viz bod 5.2) je potenciální riziko v lidské populaci považováno za omezené. Přesto pimekrolimus nesmí být podáván během těhotenství.

Kojení

Studie o vylučování pimekrolimu do mléka zvířat, po lokální aplikaci Elidelu, nebyly provedeny a používání Elidelu u kojících žen nebylo studováno. Není známo, zda je pimekrolimus po lokální aplikaci vylučován do mateřského mléka.

Avšak na základě toho, že je po lokální aplikaci pimekrolimu pimekrolimus absorbován v minimálním rozsahu (viz bod 5.2), je riziko pro lidi považováno za minimální. Opatrnost musí být zvýšena, pokud je pimekrolimus podáván kojícím matkám.

Kojící matky mohou používat Elidel, ale nesmí ho aplikovat na prsa, aby se zabránilo jeho nechtěnému perorálním příjmu kojencem.

Fertilita

Nejsou dostupné klinické údaje o účincích pimekrolimu na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se bezpečnosti).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Elidel nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace, hlášené přibližně u 19 % pacientů léčených Elidelem a u 16 % pacientů, kteří byli v kontrolní skupině. Tyto reakce se obecně vyskytují krátce po zahájení léčby; byly mírné až středně závažné a trvaly jen krátce.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány s frekvencí uvedenou níže během klinických studií s použitím pimekrolimu 1% krému a ze spontánních hlášení.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle klesající závažnosti frekvence výskytu, za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	
Méně časté	Molluscum contagiosum
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Anafylaktické reakce včetně těžkých forem
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné	Nesnášenlivost alkoholu (ve většině případů zčervenání, vyrážka, pálení, svědění nebo otoky, které se objevily krátce po požití alkoholu)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Infekce kůže (folikulitida)
Méně časté	Furunkly, impetigo, herpes zoster, herpes simplex, dermatitida herpes simplex (eczema herpeticum), kožní papilom a zhoršení onemocnění
Vzácné	Alergické reakce (např. vyrážka, kopřivka, angioedém), změna barvy kůže (např. hypopigmentace, hyperpigmentace)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pálení v místě aplikace
Časté	Reakce v místě aplikace (podráždění, pruritus a erytém)
Méně časté	Poruchy v místě aplikace (vyrážka, bolest, parestézie, deskvamace, suchá kůže, otok)

Postmarketingové studie: Byly hlášeny případy malignit včetně kožních a dalších typů lymfomů a rakoviny kůže u pacientů používajících pimekrolimus krém (viz bod 4.4).

V klinických studiích i během peregistračního užívání byly hlášeny případy lymfadenopatie, nicméně příčinná souvislost s léčbou pimekrolimem nebyla stanovena (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Databáze klinické bezpečnosti u dětí ve věku 3 měsíců a starších léčených pimkrolimem 1% krémem je rozsáhlá a údaje o dlouhodobé bezpečnosti jsou dostupné až po dobu 5 let. Bezpečnostní profily u kojenců, dětí a dospívajících byly povahou a četností pozorovaných nežádoucích účinků srovnatelné. Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

S předávkováním Elidelem nejsou dosud žádné zkušenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiné dermatologické přípravky, Látky na atopickou dermatitidu, s výjimkou kortikosteroidů; ATC kód: D11AH02.

Mechanismus účinku

Pimekrolimus je lipofilní protizánětlivý derivát ascomycinového makrolaktamu, je selektivním inhibítorem produkce a uvolnění pro-zánětlivých cytokinů. Pimekrolimus se váže s vysokou afinitou na makrofilin-12 a inhibuje kalcium dependentní fosfatázu, kalcineurin. Výsledkem je blokáda syntézy zánětlivých cytokinů v T buňkách.

Farmakodynamické účinky

Po lokálním a systémovém podání má pimekrolimus vysokou protizánětlivou aktivitu na zvířecích modelech kožních zánětů. V prasečím modelu alergické kontaktní dermatitidy je pimekrolimus po lokální aplikaci stejně účinný jako silně účinné kortikosteroidy. Na rozdíl od kortikosteroidů nepůsobí pimekrolimus atrofii kůže prasat a neovlivňuje Langerhansovy buňky kůže myši.

Pimekrolimus nezhoršuje primární imunitní odpověď ani neovlivňuje lymfatické uzliny u alergické kontaktní dermatitidy myši. Lokální penetrace pimekrolimu do kůže je podobná jako u kortikoidů, ale proniká mnohem méně přes lidskou kůži než kortikosteroidy, což ukazuje na nízký potenciál pimekrolimu pro systémovou absorpci.

Souhrnně má pimekrolimus selektivní kožní profil účinku odlišný od kortikosteroidů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Profil účinnosti a bezpečnosti Elidelu byl hodnocen u více než 2 000 pacientů včetně kojenců (≥ 3 měsíců), dětí, dospívajících a dospělých zahrnutých do II. a III. fáze studie. Více než 1 500 těchto pacientů bylo léčeno Elidelem a více než 500 bylo zahrnuto do kontrolní skupiny a byli léčeni buď vehikulem Elidelu nebo dostávali kortikosteroidy.

Krátkodobá (akutní) léčba

Děti a dospívající: Byly provedeny dvě 6týdenní klinické studie srovnávané s vehikulem, kterých se zúčastnilo 403 pediatrických pacientů ve věku od 2 do 17 roků. Pacientům byl dvakrát denně aplikován Elidel. Údaje získané v obou studiích byly sloučeny.

U kojenců a batolat byla provedena obdobná 6týdenní studie u 186 pacientů ve věku 3 až 23 měsíců.

Výsledky účinnosti těchto tří 6týdenních studií s konečným výsledkem léčby (cílový parametr) jsou uvedeny v tabulce:

cílový parametr	Kritérium	Děti a dospívající			Kojenci a batolata		
		ELIDEL (N=267)	Vehikul (N=136)	p-hodnota	ELIDEL (N=123)	Vehikul (N=63)	p-hodnota
IGA*	Čistý nebo téměř čistý ¹	34,8 %	18,4 %	<0,001	54,5 %	23,8 %	<0,001

IGA*	Zlepšení ²	59,9 %	33 %	ND	68 %	40 %	ND
Pruritus	Bez nebo mírný	56,6 %	33,8 %	<0,001	72,4 %	33,3 %	<0,001
EASI°	Celé tělo (průměr změn) ³	-43,6 %	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°	Hlava/krk (průměr změn) ³	-61,1 %	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Celkové zhodnocení zkoušejícím

° Eczema Area Severity Index (EASI): průměr v % klinických příznaků (erytém, infiltrace, exkoriace, lichenifikace) a plocha postižení tělesného povrchu

¹ p-hodnota založená na CMH testu stanoveného centrem

² Zlepšení = menší zlepšení než IGA, ale lepší než při zahájení léčby

³ p-hodnota založená na ANCOVA modelu EASI 43. den cílový parametr, s centrem a léčbou jako faktory a zahájení léčby (den 1) EASI kovariance

Významné zlepšení svědění kůže bylo pozorováno během prvního týdne léčby u 44 % dětí a dospívajících a u 70 % kojenců a batolat.

Dospělí: Při krátkodobé léčbě (3 týdny) byl Elidel u pacientů se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou méně účinný než 0,1 % betamethason-17-valerát.

Dlouhodobá léčba

Ve dvou dvojitě zaslepených studiích s dlouhodobě léčenou atopickou dermatitidou, kterých se zúčastnilo 713 dětí a dospívajících (2-17 let), 251 kojenců a batolat (3-23 měsíců), byl Elidel hodnocen jako základní léčba.

Elidel byl aplikován již při prvních příznacích svědění a zarudnutí, aby se zabránilo vzplanutí atopické dermatitidy. Pouze v případě vzplanutí závažného onemocnění, kdy se nepodařilo atopickou dermatitidu zvládnout Elidelem byla zahájena léčba středně silně účinnými, lokálními kortikosteroidy. V okamžiku zahájení aplikace kortikosteroidů k léčbě vzplanutí onemocnění byla léčba ukončena. Pro udržení zaslepení studie dostávala kontrolní skupina vehikulum, použité v Elidelu.

V obou studiích bylo pozorováno významné snížení incidence výskytu vzplanutí onemocnění ($p < 0,001$) ve prospěch léčby pimekrolimu 1% krému; léčba pimekrolimem 1% krémem ukázala lepší účinnost i ve všech druhotných hodnoceních (Eczema Area Severity Index, IGA, subjektivní hodnocení); pruritus byl zlepšen během prvního týdne léčby pimekrolimem 1% krémem. Více pacientů léčených pimekrolimem 1% krémem ukončilo léčbu za 6 měsíců [děti (61 % Elidel vs 34 % kontrolní skupiny), kojenci a batolata (70 % Elidel vs 33 % kontrolní skupiny)] a za 12 měsíců [děti (51 % Elidel vs 28 % kontrolní skupina), kojenci a batolata (57 % Elidel vs 28 % kontrolní skupina)], aniž by došlo ke vzplanutí onemocnění.

Elidel měl šetřící účinek na užívání lokálních kortikosteroidů: více pacientů léčených pimekrolimem 1% krémem nepoužívalo kortikosteroidy 12 měsíců [děti (57 % Elidel vs 32 % kontrolní skupina), kojenci a batolata (64 % Elidel vs 35 % kontrolní skupina)]. Účinnost pimekrolimu 1% krému přetrvávala delší dobu.

U 192 dospělých pacientů se středně závažnou a závažnou atopickou dermatitidou byla provedena 6měsíční randomizovaná, dvojitě zaslepená, s paralelními skupinami, vehikulem kontrolovaná studie podobného uspořádání. Léčba lokálními kortikosteroidy byla použita $14,2 \pm 24,2$ % dnů z 24týdenní léčby ve skupině Elidelem a $37,2 \pm 34,6$ % z dnů v kontrolní skupině ($p < 0,001$). Celkem u 50 %

pacientů léčených pimekrolimem 1% krémem nebylo pozorováno žádné vzplanutí onemocnění ve srovnání s 24 % pacientů zařazených do kontrolní skupiny.

Jednoletá dvojité zaslepená studie u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou atopické dermatitidy byla provedena Elidelem ve srovnání s 0,1% triamcinolon acetonid krémem (na trupu a končetinách) plus 1% krémem hydrokortison acetátu (na obličeji, krku a intertriginózních místech). Jak pimekrolimus 1% krém, tak i lokální kortikosteroidy byly používány bez omezení. Polovina pacientů v kontrolní skupině dostávala kortikosteroidy po více než 95 % dnů studie. Pimekrolimus 1% krém byl méně účinný než 0,1% krém triamcinolon acetonidu (na trupu a končetinách) plus 1% krém hydrokortison acetátu (na obličeji, krku a intertriginózních místech) v dlouhodobé léčbě (52 týdnů) dospělých se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou.

Dlouhodobá bezpečnost

5letá, otevřená, randomizovaná, aktivně kontrolovaná studie byla provedena u 2 418 kojenců ve věku od 3 měsíců do méně než 12 měsíců při zařazení s mírnou až středně těžkou atopickou dermatitidou (AD). Primárním cílem bylo porovnat bezpečnost hodnocením nežádoucích účinků (AE) a účinků léčby na vyvíjející se imunitní systém a rychlost růstu. Kojenci byli randomizováni do skupiny Elidel (n = 1 205; s krátkodobými TCS pro vzplanutí onemocnění) nebo lokálními kortikosteroidy s nízkou/střední účinností (TCS; n = 1 213).

Elidel byl dobře snášen u subjektů s mírnou až středně těžkou AD, kteří byli na začátku studie ve věku 3 až 12 měsíců. Profil a frekvence nežádoucích účinků byly podobné ve 2 léčebných skupinách. Nebylo pozorováno žádné zhoršení hodnocení systémové imunity a jedinci s AD, kteří byli léčeni pimekrolimem 1% krémem nebo TCS, vykazovali normální zrání imunitní odpovědi a vyvinuli účinnou imunizaci proti antigenům vakcíny. Nebyl patrný žádný rozdíl v rychlosti růstu.

Zvláštní studie

Studie snášenlivosti prokázaly, že Elidel nemá kontaktní senzibilizující, fototoxický nebo fotosenzibilizující potenciál, nebylo ani prokázáno žádné kumulativní podráždění.

Atrofogenní potenciál Elidelu u lidí byl testován ve srovnání se středně a vysoce lokálně účinnými lokálními steroidy (betamethason-17-valerát 1% krém; triamcinolon acetonid 0,1% krém) a vehikulem u šestnácti zdravých dobrovolníků, kteří byli léčeni po dobu 4 týdnů. Oba lokálně aplikované kortikosteroidy vyvolaly významné zeslabení kůže, měřené echograficky, ve srovnání s pimekrolimem 1% krémem a vehikulem, které nezpůsobily zeslabení pokožky.

Pediatrická populace

Výsledky příslušných studií u kojenců a batolat, dětí a dospívajících jsou uvedeny výše v bodě 5.1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje získané u lidí

Absorpce u dospělých

Systémová expozice pimekrolimu byla studována u 12 dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, kteří byli léčeni Elidelem 2krát denně po dobu 3 týdnů. Postižená oblast povrchu těla (BSA) byla v rozsahu 15 až 59 %. Koncentrace pimekrolimu v krvi byly v 77,5 % nižší než 0,5 ng/ml a 99,8 % všech vzorků byla nižší než 1 ng/ml. Nejvyšší koncentrace pimekrolimu naměřená u jednoho pacienta byla 1,4 ng/ml.

U 40 dospělých pacientů léčených po dobu 1 roku Elidelem, kteří měli při zahájení léčby postižení povrchu těla 14-62 % BSA, byla u 98 % koncentrace pimekrolimu v krvi konstantně nízká 0,5 ng/ml. Maximální koncentrace v krvi 0,8 ng/ml byla naměřena u 2 pacientů v 6. týdnu léčby. Po 12 měsících léčby nedošlo ke zvýšení koncentrace v krvi u žádného z pacientů. U 8 pacientů s atopickou dermatitidou, u kterých mohly být kvantifikovány hladiny AUC, se hodnoty AUC_(0-12 h) pohybovaly od

2,5 do 11,4 ng*h/ml.

Absorpce u kojenců, dětí a dospívajících

Systémová expozice pimekrolimu byla studována u 58 dětí ve věku od 3 měsíců do 14 let, z nichž 41 bylo mladších 2 let. Postižení tělesného povrchu (BSA) bylo 10 až 92 %. Tyto děti byly léčeny 2krát denně Elidelem po dobu 3 týdnů. 5 (8,6 %) z 58 pacientů bylo léčeno po dobu 1 roku „podle potřeby“, přičemž 2 pacienti byli ve věku ≥ 3 až ≤ 6 měsíců a 3 pacienti byli ve věku > 6 až ≤ 12 měsíců.

Koncentrace pimekrolimu v krvi byly konstantně nízké bez ohledu na rozsah léčených lézí nebo délku léčby. Koncentrace v krvi byly podobné koncentracím u dospělých pacientů.

Okolo 67 % koncentrací pimekrolimu v krvi byly pod hodnotou 0,5 ng/ml a u 93 % všech vzorků byly pod úrovní 2 ng/ml u kojenců (ve věku 3 až 23 měsíců). U 2 pacientů ve věku 8 měsíců až 14 let byly nejvyšší naměřené koncentrace 2,0 ng/ml.

Ve věkové skupině ≥ 3 až ≤ 6 měsíců mělo 31 % vzorků krve koncentrace pimekrolimu pod 0,5 ng/ml a 90 % pod 2,0 ng/ml s nejvyšší koncentrací v krvi 4,14 ng/ml naměřenou u jednoho vzorku pacienta, který byl podezřelý na kontaminaci během venepunkce.

Ve věkové skupině > 6 až ≤ 12 měsíců mělo 66 % vzorků krve koncentrace pimekrolimu pod 0,5 ng/ml a 90 % pod 2,0 ng/ml s nejvyšší koncentrací v krvi 2,6 ng/ml naměřenou u jednoho vzorku pacienta. U kojenců ve věku > 12 až < 24 měsíců mělo 80 % vzorků krve koncentrace pimekrolimu pod 0,5 ng/ml a 97 % pod 2,0 ng/ml. Maximální koncentrace pimekrolimu v této věkové skupině byla 2,0 ng/ml v jednom vzorku.

U 5 dětí, které byly léčeny po dobu 1 roku, z nichž 2 byly ve věku ≥ 3 až ≤ 6 měsíců a 3 ve věku > 6 až ≤ 12 měsíců, byly koncentrace v krvi stabilně nízké s nejvyšší koncentrací v krvi 1,94 ng/ml v jednom vzorku, u jednoho pacienta ve věku ≥ 3 až ≤ 6 měsíců. Během 12 měsíců nebylo zjištěno zvýšení koncentrace v krvi u žádného z pacientů po celou dobu léčby.

U dětí a dospívajících (ve věku 2 až 14 let) bylo 68 % koncentrací pimekrolimu v krvi pod 0,5 ng/ml a 99 % všech vzorků bylo pod 2 ng/ml, nejvyšší koncentrace v krvi naměřená u jednoho pacienta byla 2,0 ng/ml.

U 8 dětských pacientů ve věku 2 až 14 let se hodnoty AUC_(0-12 h) pohybovaly v rozmezí 5,4 až 18,8 ng*h/ml. Rozmezí hodnot AUC nalezené u pacientů s rozsahem postižení $< 40\%$ BSA při zahájení léčby bylo srovnatelné s hodnotami získanými od pacientů s rozsahem postižením $\geq 40\%$ BSA. V klinicko-farmakologických studiích bylo léčeno maximálně 92 % tělesného povrchu a ve III. fázi studie až 100 % tělesného povrchu.

Distribuce

V závislosti na kožní selektivitě byly po lokální aplikaci hladiny pimekrolimu v krvi velmi nízké. Z tohoto důvodu nemohl být metabolismus pimekrolimu stanoven po lokální aplikaci.

Studie in vitro plazma protein ukázaly, že 99,6 % pimekrolimu v plazmě je vázáno na proteiny. Hlavní část pimekrolimu v plazmě je vázána na různé lipoproteiny.

Biotransformace

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného pimekrolimu zdravým dobrovolníkům byl hlavní komponentou detekovanou v krvi nezměněný pimekrolimus. Vedle toho byl v krvi přítomen i malý počet metabolitů střední polarit, produkty o-demetylace a oxygenace.

Při in vitro sledování v lidské kůži nebyla zjištěna žádná metabolická aktivita pimekrolimu.

Eliminace

Po perorálním podání, radioaktivně značená léčivá látka byla převážně vyloučena stolicí (78,4 %) a pouze malá část (2,5 %) byla nalezena v moči. Průměrná hodnota recovery radioaktivity byla 80,9 %. Výchozí látka nebyla detekována v moči a ve stolici byl pimekrolimus nalezen v nezměněné formě v

množství menším než 1%.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Konvenční studie toxicity po opakovaném perorálním podání, reprodukční toxicity a kancerogenity v expozici dostatečně převyšující dávky u lidí vyvolaly účinky, které mají zanedbatelný význam pro kliniku. Pimekrolimus neměl genotoxický, antigenní, fototoxický, fotoalergický ani fotokarcinogenní potenciál. Výsledky embryo/fetálních vývojových studií u potkanů a králíků a studie karcinogenity u myši byly po dermální aplikaci negativní.

Biologická dostupnost pimekrolimu u miniprasat po jedné dermální dávce (aplikované po dobu 22 hodin pod semiokluzí) byla 0,03 %. Množství látky související s léčivou látkou v kůži v místě aplikace (téměř výhradně nezměněný pimekrolimus) zůstalo prakticky konstantní po dobu 10 dnů.

Účinky na reprodukční orgány a alteraci funkcí sexuálních hormonů byly pozorovány u samců a samic potkanů při studiu toxicity po opakovaném perorálním podání dávek 10 nebo 40 mg/kg/den (= 20 až 60násobek maximální dávky u lidí při dermální aplikaci). Toto se odrazilo v nálezech ze studií fertility. „No Adverse Effect Level“ (NOAEL) – žádný nežádoucí účinek nebyl pozorován na fertilitu samic po dávce 10 mg/kg/den (20násobek maximální expozice pro člověka po dermální aplikaci). Při studiu embryotoxicity u králíků po perorálním podání byl pozorován zvýšený počet resorpcí při dávce 20 mg/kg/den, který souvisel s toxicitou pro matku (= 7násobek maximální expozice pro člověka po dermální aplikaci); průměrný počet živých plodů nebyl ovlivněn.

Ve 39týdenní studii toxicity u opic po perorálním podávání byl u všech dávek pozorován zvýšený výskyt lymfomů, a to v závislosti na dávce. U několika zvířat byly po vysazení léku pozorovány známky uzdravení a/nebo alespoň parciální reverzibility onemocnění. Absence možnosti stanovení NOAEL vylučuje možnost stanovení bezpečnostní hranice mezi ještě nekarcinogenní koncentrací léčiva u opic a expozicí u lidí. Systémová expozice při hladině LOAEL 15 mg/kg/den byla 31krát vyšší než nejvyšší dosažená expozice pozorovaná u člověka (pediatrických pacientů). Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání pimekrolimu krému znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Triacylglyceroly se středním řetězcem
Oleylalkohol
Propylenglykol (E 1520)
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Mono- a diacylglyceroly
Natrium-cetylstearyl-sulfát
Benzylalkohol
Kyselina citronová
Hydroxid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky. Po prvním otevření tuby: 12 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Hliníková tuba potažená na vnitřní straně epoxidovým lakem, polypropylenový, šroubovací uzávěr, krabička.

Tuba o velikosti: 5, 15, 30, 60 a 100 g.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Do 31. 12. 2022:

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

Od 1. 1. 2023:

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

46/156/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 9. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 9. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 9. 2022