

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. LÄKEMEDELFORM

Kräm.

Krämen är vitaktig och homogen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter från 3 månaders ålder och uppåt med milt 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 intermitterent behandling med lokala kortikosteroider kan vara olämplig.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Elidel kan användas för korttidsbehandling vid kliniska tecken och symtom på atopiskt eksem och intermitterent vid långtidsbehandling för att förhindra 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. Pimekrolimus 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 uppblossning av sjukdomen. Elidel ska användas 2 gånger om dagen.

Mjukgörande medel kan appliceras omedelbart efter att Elidel lagts på.

Barn

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 hjälpämnena (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 immunsvaret 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 förnimmelse (se avsnitt 4.8). Om reaktionen på applikationsstället är svår ska risk/nytta-bedömning av behandlingen göras.

Försiktighet måste iaktas 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 kalcineurinhämmare. Hos transplanterade patienter har långvarig systemisk exponering för kraftfull immunsuppression vid behandling med systemiskt givna kalcineurinhämmare satts i samband med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter.

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

I kliniska studier rapporterades 14/1,544 (0,9%) fall av lymfadenopati vid användning av Elidel 10 mg/g kräm (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). Elidel innehåller även 10 mg bensylalkohol per 1 gram kräm, vilket kan orsaka allergiska reaktioner och mild

lokal irritation. Elidel innehåller också 50 mg propylenglykol (E 1520) per 1 gram, 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 pimekrolimus, 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 av pimekrolimus (se avsnitt 5.2), måste dock den potentiella risken för människa anses som 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 av pimekrolimus (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 Prekliniska säkerhetsdata).

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 hudytan, 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 Elidel 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	Mollusum 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 Elidel 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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

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 råtta.

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

Korttidsbehandling (akutbehandling)

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

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

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

<i>End-point</i>	<i>Kriterier</i>	Barn och ungdomar			Spädbarn		
		<i>Elidel 1% (N=267)</i>	<i>Vehikel (N=136)</i>	<i>p-värde</i>	<i>Elidel 1% (N=123)</i>	<i>Vehikel (N=63)</i>	<i>p-värde</i>
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 uppblossning av atopiskt eksem. Endast i de svåra fall där uppblossningen inte kunde kontrolleras med Elidel, insattes behandling med medelstarka kortikosteroider lokalt. När kortikosteroidbehandlingen påbörjades för att behandla uppblossning avbröts behandlingen. Kontrollgruppen fick Elidel-vehikeln i syfte att upprätthålla blindningen av studierna.

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

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

En 6-månaders randomiserad, dubbelblind, vehikel-kontrollerad parallellgruppsstudie av liknande design utfördes på 192 vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem. Lokal kortikosteroidbehandling användes under $14,2 \pm 24,2\%$ av dagarna under den 24 veckor långa behandlingsperioden i Elidel-gruppen och under $37,2 \pm 34,6\%$ av dagarna i kontrollgruppen ($p < 0,001$). Totalt 50,0% av patienterna som behandlats med Elidel upplevde ingen 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 Elidel och lokala kortikosteroider användes utan restriktioner. Hälften av patienterna i kontrollgruppen använde lokala kortikosteroider i mer än 95% av studiedagarna. Elidel var mindre effektivt än 0,1% triamcinolonacetonid kräm (på bål 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 Elidel 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 Elidel och vehikel, vilka inte gav upphov till någon minskning av hudtjockleken.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 $AUC_{(0-12\text{tim})}$ 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 pimecrolimus 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 pimecrolimus i denna åldersgrupp var 2,0 ng/ml i ett prov.

Hos de 5 barn som behandlades i ett år, var av 2 av dom i åldersgruppen ≥ 3 till ≤ 6 månader och 3 av dom 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 till 14 år) var 68 % av blodkoncentrationerna av pimecrolimus 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 $AUC_{(0-12\text{tim})}$ mellan 5,4 och 18,8 ng·tim/ml. AUC-värdena hos patienter med <40% angripen kroppsytta (BSA) då studien inleddes, var jämförbara med värdena hos patienter med $\geq 40\%$ angripen BSA.

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

Distribution

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

Biotransformation

Efter oral singeldos administrering av radioaktivt märkt pimecrolimus till friska försökspersoner, utgjorde oförändrat pimecrolimus 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 pimecrolimus 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%. Modersubstansen kunde ej påvisas i urinen och mindre än 1% av radioaktiviteten i feces utgjordes av oförändrat pimecrolimus.

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. Pimecrolimus hade ingen genotoxisk, antigen, fototoxisk, fotoallergisk eller fotokarcinogen potential. Dermal applicering i embryonal/fosterutvecklingsstudier hos råttor och kanin och karcinogenicitetsstudier hos mus och råttor var negativa.

Biotillgängligheten av pimecrolimus hos minigrisar efter en enstaka dermal dos (applicerad under 22 timmar under semi-ocklusion) var 0,03 %. Mängden aktiv substansrelaterat material i huden på appliceringsstället (nästan uteslutande oförändrad pimecrolimus) 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.

Miljöriskbedömning

Som ett ascomycin derivat, uppvisar Elidel låg vattenlöslighet, måttlig lipofilicitet och nonbiodegradability.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år. Efter att tuben öppnats: 12 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Finns i tuber med 5, 15, 30, 60 och 100 gram. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19087

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2003-04-17/2013-08-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-26