

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Elidel 10 mg/g krem

2. INNIHALDSLÝSING

1 g af kremi inniheldur pimecrolimus 10 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

10 mg benzýlalkóhól, 40 mg cetýlalkóhól, 40 mg sterýlalkóhól og 50 mg própýlenglýkól (E1520) í hverju 1 g af kremi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Krem.

Hvítleitt og einsleitt.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar hjá sjúklingum, 3 mánaða og eldri, með væga eða í meðallagi mikla ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis), þegar meðferð með sterum til útvortis notkunar er annað hvort óráðleg eða ekki möguleg. Um getur verið að ræða:

- Óþol fyrir sterum til útvortis notkunar.
- Ónóg verkun stera til útvortis notkunar.
- Notkun á andlit eða háls, þegar langvarandi útvortis sterameðferð með hléum á hugsanlega ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Læknar með reynslu af greiningu og meðferð á ofnæmishúðbólgu eiga að hefja meðferð með Elidel.

Nota má Elidel til skammtíma meðferðar við einkennum ofnæmishúðbólgu og til fyrirbyggjandi langtíma meðferðar með hléum til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn blossi upp.

Hefja skal meðferð með Elidel þegar fyrstu einkenni ofnæmishúðbólgu koma í ljós. Aðeins skal bera Elidel á þau svæði þar sem ofnæmishúðbólga er. Nota skal pimecrolimus í eins skamman tíma og unnt er, á þeim tímabilum þegar sjúkdómurinn blossar upp. Sjúklingurinn, eða sá sem annast hann, skal hætta notkun pimecrolimus þegar einkenni eru horfin. Meðferðin skal vera með hléum, til skamms tíma og ekki samfelld.

Hafi enginn bati komið fram að 6 vikum liðnum eða ef sjúkdómurinn versnar, á að hætta meðferð. Endurmeta skal greiningu á ofnæmishúðbólgu og íhuga önnur meðferðarúrræði.

Fullorðnir

Bera á Elidel í þunnu lagi á sjúka húð tvisvar sinnum á dag og nudda því varlega og vandlega inn í húðina. Meðhöndla á öll sjúk húðsvæði með pimecrolimus þar til einkenni eru horfin og skal þá hætta meðferðinni.

Nota má Elidel á öll húðsvæði, þar með talið höfuð og andlit, háls og húðfellingar, að undanskildum slímhúðum. Ekki ætti að nota Elidel undir lokuðum umbúðum (sjá kafla 4.4).

Við langtíameðferð við ofnæmishúðbólgu á að hefja meðferð með Elidel við fyrstu einkenni um ofnæmishúðbólgu, til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn blossi upp. Nota á Elidel tvisvar sinnum á dag.

Bera má rakakrem á húðina strax að lokinni notkun Elidel.

Börn

Skammtar og lyfjagjöf fyrir ungbörn (3-23 mánaða), börn (2-11 ára) og unglunga (12-17 ára) er eins og fyrir fullorðna.

Aldraðir

Ofnæmishúðbólga er mjög sjaldgæf hjá sjúklingum eldri en 65 ára. Klínískar rannsóknir á Elidel tóku ekki til nægilega margra sjúklinga í þessum aldurshópi til að leggja mat á hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar.

Lyfjagjöf

Bera skal Elidel í þunnu lagi á sjúka húð tvisvar sinnum á dag.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir pimecrolimus, öðrum macrolactam lyfjum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hvorki ætti að nota pimecrolimus krem handa sjúklingum með meðfædda eða áunna ónæmisbælingu né handa sjúklingum sem eru í ónæmisbælandi meðferð.

Langtíma áhrif á staðbundna ónæmissvörun í húð og tíðni illkynja húðsjúkdóma er ekki þekkt. Ekki ætti að bera pimecrolimus á húðmeinsmdir sem eru hugsanlega illkynja og forstíga slíkra meinsemda.

Ekki ætti að bera pimecrolimus á svæði með bráðri veirusýkingu í húð (áblástur, hlaupabóla).

Ekki hefur verið lagt mat á verkun og öryggi Elidel við meðferð á klínískt sýktri ofnæmishúðbólgu. Áður en meðferð með Elidel hefst, skal ljúka meðhöndlun klínískra sýkinga á meðferðarstað.

Auk þess sem sjúklingum með ofnæmishúðbólgu er hætt við að fá yfirborðshúðsýkingar, þar með talið herpesexem (Kaposi's varicelliform eruption), getur aukin hætta á áblástursveirusýkingu í húð eða herpesexemi (þá blossa upp vessablöðrur og fleiður) fylgt meðferð með pimecrolimus. Komi fram áblásturssýking í húð á að hætta meðferð með pimecrolimus á sýkingarstað þar til veirusýking hefur batnað.

Sjúklingar með svæsna ofnæmishúðbólgu geta verið í aukinni hættu hvað varðar bakteríusýkingar í húð (kossageit) meðan á meðferð með pimecrolimus stendur.

Notkun Elidel getur valdið vægum og tímabundnum áhrifum á meðferðarstað, t.d. hita- og/eða sviða-tilfinningu (sjá kafla 4.8). Ef áhrif á meðferðarstað eru alvarleg, skal endurmeta ávinning gagnvart áhættu við meðferð.

Forðast skal að kremið komist í snertingu við augu og slímhúðir. Ef kremið berst á þessa staði fyrir slysi, skal þurrka það vandlega af og/eða þvo það af með vatni.

Læknar eiga að veita sjúklingum ráðgjöf um viðeigandi vörn gegn sólarljósi, t.d. að vera sem minnst í sólarljósi, nota sólarvörn og hylja húðina með hentugum fatnaði (sjá kafla 4.5).

Elidel inniheldur virka efnið pimecrolimus, sem er calcineurinhemill. Hjá líffæraþegum hefur langvarandi altæk (systemic) útsetning fyrir mikilli ónæmisbælingu, eftir altæka (systemic) notkun calcineurinhemla, verið tengd aukinni hættu á eitilæxlum og illkynja húðsjúkdómum.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum, þ.m.t. eitilæxlum í húð og öðrum eitilæxlum, og húðkrabbameini, hjá sjúklingum sem nota krem sem inniheldur pimecrolimus (sjá kafla 4.8). Hins vegar hafa sjúklingar með ofnæmishúðbólgu, sem fá meðferð með Elidel, ekki reynt vera með marktæka þéttni pimecrolimus í blóðrásinni.

Í klínískum rannsóknum var greint frá 14/1.544 (0,9%) tilvikum um eitlastækkunir hjá sjúklingum sem notuðu Elidel 10 mg/g krem (sjá kafla 4.8). Þessi tilvik um eitlastækkunir tengdust yfirleitt sýkingum og gengu til baka þegar viðeigandi sýklalyfjameðferð var veitt. Meirihluti þessara 14 tilvika var af vel þekktum orsökum eða staðfest var að þau gengu til baka. Komi fram eitlastækkun hjá sjúklingum sem nota Elidel 10 mg/g krem skal leita skýringa á henni. Finnist ekki ótvíræð orsök eitlastækkunarinnar eða ef sjúklingurinn er með bráða, smitandi einkirningasótt, skal hætta meðferð með pimecrolimus. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá eitlastækkun, til að ganga úr skugga um að hún gangi til baka.

Hópar sem hugsanlega eru í meiri áhættu hvað varðar altæka útsetningu

Notkun Elidel hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með Nethertonsheilkenni. Vegna hugsanlega aukins frásogs pimecrolimus út í blóðrásina er ekki mælt með notkun Elidel handa sjúklingum með Nethertonsheilkenni.

Vegna þess að öryggi pimecrolimus hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með roðahúð, er ekki mælt með notkun Elidel handa þessum sjúklingum.

Notkun Elidel undir lokuðum umbúðum hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum. Ekki er mælt með lokuðum umbúðum.

Vera má að hjá sjúklingum með alvarlega bólgu og/eða skaddaða húð sé þéttni í blóðrásinni meiri.

Elidel inniheldur cetýlalkóhól og sterylalkóhól sem geta valdið staðbundnum húðviðbrögðum (t.d. snertihúðbólgu). Ennfremur inniheldur Elidel 10 mg af benzýlalkóhóli í hverju 1 g af kremi, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum og vægri staðbundinni ertingu. Elidel inniheldur einnig 50 mg af própýlenglýkóli (E 1520) í hverju 1 g af kremi, sem getur valdið húðertingu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hefur verið lagt kerfisbundið mat á hugsanlegar milliverkanir pimecrolimus og annarra lyfja. Pimecrolimus umbrotnar eingöngu fyrir tilstilli CYP 450 3A4. Vegna þess hve lítið frásogast er ekki líklegt að milliverkanir verði milli pimecrolimus og lyfja til altækrar (systemic) notkunar (sjá kafla 5.2).

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að nota megi pimecrolimus samtímis sýklalyfjum, andhistamínunum og barksterum (til inntöku/til notkunar í nef/til innöndunar).

Vegna þess hve frásög Elidel er lítið, er hugsanleg altæk (systemic) milliverkun við bólusetningu ólíkleg. Mælt er með bólusetningu í meðferðarhléum hjá sjúklingum með útbreiddan sjúkdóm.

Notkun pimecrolimus á húðsvæði þar sem bólusetning hefur átt sér stað, á meðan staðbundin viðbrögð eru enn í húð, hefur ekki verið rannsökuð og er því ekki ráðlögð. Í 5 ára langri rannsókn hjá ungbörnum með væga eða miðlungi alvarlega ofnæmishúðbólgu, á aldrinum 3 mánaða til allt að 12 mánaða við inntöku í rannsóknina, þroskaðist ónæmissvar eðlilega hjá sjúklingum með ofnæmishúðbólgu sem fengu meðferð með Elidel kremi eða staðbundnum barksterum og þeir mynduðu virkt ónæmi gegn mótefnavökum í bóluefnum (sjá kafla 5.1).

Engin reynsla er af samhliðanotkun ónæmisbælandi meðferða við ofnæmisexemi (atopic eczema) t.d. UVB, UVA, PUVA, azatioprin eða ciclosporin A.

Pimecrolimus hefur enga ljóskrabbameinsvaldandi eiginleika í dýrum (sjá kafla 5.3). Vegna þess að ekki liggur fyrir hvaða máli þetta skiptir fyrir menn, skal þó forðast að húðin verði fyrir óhóflega miklu útfjólubláu ljósi, þar með töldu ljósi í ljósabekkjum eða meðferð með PUVA, UVA eða UVB, þann tíma sem meðferð með pimecrolimus varir.

Mjög sjaldgæf tilvik hitaroða á andliti og/eða hálsi, útbrot, sviða, kláða eða þrota hafa komið fram skömmu eftir neyslu áfengis hjá sjúklingum sem nota pimecrolimuskrem (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun pimecrolimus á meðgöngu. Dýrarannsóknir á notkun lyfsins á húð gefa hvorki til kynna bein né óbein skaðleg áhrif á fósturvísis-/fósturþroska. Dýrarannsóknir, þar sem lyfið var gefið með inntöku, hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna óverulegs frásogs pimecrolimus eftir notkun pimecrolimus á húð (sjá kafla 5.2), er hugsanleg áhætta fyrir menn talin vera lítil. Hins vegar á ekki að nota pimecrolimus á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið rannsakað hjá dýrum hvort lyfið skilst út í mjólk eftir notkun á húð og notkun Elidel handa konum sem hafa barn á brjósti hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hvort pimecrolimus skilst út í mjólk eftir notkun á húð.

Hins vegar er talið, á grundvelli óverulegs frásogs pimecrolimus eftir að pimecrolimus hefur verið borið á húð (sjá kafla 5.2), að hugsanleg áhætta fyrir menn sé takmörkuð. Gæta skal varúðar þegar pimecrolimus er gefið konum sem hafa barn á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Elidel, en til að koma í veg fyrir að lyfið berist ofan í brjóstmylkinginn eiga þær ekki að bera Elidel á brjóstin.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif pimecrolimus á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Elidel hefur engin þekkt áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar voru áhrif á meðferðarstað sem greint var frá hjá um 19% sjúklinga sem fengu meðferð með Elidel og 16% sjúklinga í samanburðarhópum. Þessi áhrif komu yfirleitt fram snemma í meðferðinni, voru væg/í meðallagi slæm og skammvinn.

Eftirtaldar aukaverkanir hafa sést með tilgreindri tíðni í klínískum rannsóknum á pimecrolimus 1% kremi og eftir markaðssetningu lyfsins.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Sjaldgæfar	Frauðvörtur (molluscum contagiosum)
Ónæmiskerfi	
Koma örsjaldan fyrir	Bráðaofnæmisviðbrögð, stundum alvarleg
Efnaskipti og næring	
Mjög sjaldgæfar	Áfengisóþol (yfirleitt kom fram roði, útbrot, sviði, kláði eða þroti skömmu eftir neyslu áfengis)
Húð og undirhúð	
Algengar	Húðsýkingar (hárlíðursbólga)
Sjaldgæfar	Graftarkýli, kossageit, áblástur, ristill, herpesexem (eczema herpeticum), húðsepar og versnun sjúkdóms
Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð (t.d. útbrot, ofsakláði, ofsabjúgur), mislitun húðar (t.d. vanlitun, oflitun)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Sviði á meðferðarstað
Algengar	Viðbrögð á meðferðarstað (erting, kláði og roðaþot)
Sjaldgæfar	Áhrif á meðferðarstað (útbrot, verkir, náladofi, flögnun, þurrkur, bjúgur)

Eftir markaðssetningu: Greint hefur verið frá tilvikum um illkynja sjúkdóma, m.a. eítillæxlum í húð og öðrum eítillæxlum, og húðkrabbameinum, hjá sjúklingum sem notað hafa pimecrolimus krem (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum um eitlastækkar eftir markaðssetningu og í klínískum rannsóknum, þó hefur ekki verið sýnt fram á orsakatengsl við meðferð með pimecrolimus (sjá kafla 4.4).

Börn

Gagnagrunnur um klínískt öryggi hjá börnum 3 mánaða og eldri sem fá meðferð með pimecrolimus 1% kremi er umfangsmikill og langtímagögn um öryggi fyrir allt að 5 ár eru tiltæk. Öryggissnið hjá ungbörnum, börnum og unglingum eru svipuð hvað varðar eðli og tíðni aukaverkana. Flestar algengar aukaverkanir sem sáust voru viðbrögð á notkunarstað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki liggur fyrir nein reynsla vegna ofskömmtunar með Elidel.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur húðlyf. Lyf við húðbólgu nema barksterar. ATC flokkur: D11AH02.

Verkunarháttur

Pimecrolimus er fitusækin, bólgueyðandi afleiða macrolactamsins ascomycins og frumusértækur hemill á myndun og losun forbólgu cytokína.

Pimecrolimus hefur mikla bindisækni í macrophilin-12 og hemur kalsíumháða fosfatasann calcineurin. Með því blokkar það nýmyndun bólgucytokína í T-frumum.

Lyfhrif

Eftir staðbundna og altæka (systemic) notkun hefur pimecrolimus mikla bólgueyðandi virkni í dýralíkönunum húðbólgu. Í svínalíkani snertiofnæmishúðbólgu er útvortis pimecrolimus jafn áhrifaríkt og kröftugir barksterar. Ólíkt barksterum veldur pimecrolimus ekki húðrýrnun hjá svínum og hefur ekki áhrif á Langerhansfrumur í húð dýra af músættkvísl.

Pimecrolimus bælir hvorki frumónæmissvörun né hefur það áhrif á eitla hjá dýrum af músættkvísl með snertiofnæmishúðbólgu. Pimecrolimus sem notað er á húð fer á svipaðan hátt inn í mannshúð og barksterar, en berst mun minna í gegnum húðina, sem bendir til þess að lítil hætta sé á að pimecrolimus frásogist út í blóðrásina.

Niðurstaðan er sú að húðsértækir, lyfjafræðilegir eiginleikar pimecrolimus eru frábrugðnir eiginleikum barkstera.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Elidel hefur verið metið hjá yfir 2.000 sjúklingum, þar með töldum kornabörnum (≥ 3 mánaða), börnum, unglíngum og fullorðnum sem tóku þátt í II. og III. stigs rannsóknum.

Yfir 1.500 þessara sjúklinga fengu Elidel og fleiri en 500 fengu samanburðarmeðferð, þ.e. annaðhvort kremgrunn Elidel og/eða barkstera til útvortis notkunar.

Skammtíma (bráð) meðferð:

Börn og unglíngar: Gerðar voru tvær 6 vikna samanburðarránsóknir með kremgrunni lyfsins og tóku þær til samtals 403 barna á aldrinum 2-17 ára. Sjúklingarnir fengu meðferð með Elidel tvisvar sinnum á dag. Upplýsingar úr báðum ránsóknum voru sameinaðar.

Ungabörn: Gerð var svipuð 6 vikna ránsókn hjá 186 sjúklingum á aldrinum 3-23 mánaða.

Í þessum þremur 6 vikna ránsóknum voru niðurstöður, hvað verðar verkun við endapunkta, sem hér segir:

Enda- punktur	Skilmerki	Börn og unglingar			Ungabörn		
		Elidel 1% (N=267)	Krem- grunnur (N=136)	p-gildi	Elidel 1% (N=123)	Krem- grunnur (N=63)	p-gildi
IGA*:	Alger bati eða því sem næst ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*:	Ávinningur ²	59,9%	33%	ekki metið	68%	40%	ekki metið
Kláði:	Enginn eða vægur	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI ^o :	Samtals (meðaltalsbreyting í %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ^o :	Höfuð/háls (meðaltalsbreyting í %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Heildarmat rannsakenda (Investigators Global Assessment).

^o EASI (Eczema Area Severity Index): Meðaltalsbreyting í % hvað varðar klínísk einkenni (roðapöt, íferð, fleiður, húðskæningur) og það flatarmál líkamsyfirborðs sem hlut á að máli.

¹ p-gildi byggt á CMH-prófi flokkað á setrinu.

² Ávinningur=lægra IGA en í upphafi.

³ p-gildi byggt á ANCOVA líkani EASI við endapunkt á 43. degi, þar sem setur og meðferð eru þættir og upphafsgildi (1. dagur) EASI er hjábreyta.

Hjá 44% barna og unglinga og hjá 70% ungabarna varð umtalsverð minnkun kláða á fyrstu viku meðferðar.

Fullorðnir: Elidel var ekki eins virkt og 0,1% betametason-17-valerat í skammtímameðferð (3 vikur) hjá fullorðnum með í meðallagi til alvarlega ofnæmishúðbólgu.

Langtímameðferð

Tvær tvíblindar rannsóknir voru gerðar á langvarandi meðferð við ofnæmishúðbólgu hjá 713 börnum og unglingum (2-17 ára) og 251 ungabarni (3-23 mánaða). Lagt var mat á Elidel sem undirstöðumeðferð.

Elidel var notað við fyrstu merki um kláða og roða til að koma í veg fyrir að ofnæmishúðbólga blossaði upp. Ekki var hafin meðferð með meðalsterkum barksterum til útvortis notkunar nema alvarlegur sjúkdómur blossaði upp að nýju án þess að Elidel héldi honum í skefjum. Þegar barksterameðferð var hafin, vegna þess að sjúkdómurinn hafði blossað upp, var meðferð hætt. Samanburðarhópurinn fékk Elidel kremgrunninn til þess að rannsóknirnar væru áfram blindar.

Báðar rannsóknirnar sýndu marktækt lækkaða tíðni þess að sjúkdómurinn blossaði upp ($p < 0,001$), meðferð með pimecrolimus 1% kremi í hag. Meðferð með pimecrolimus 1% kremi gaf meiri verkun í öllu aukamati (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, eigin mati sjúklings); stjórn náðist á kláða innan viku með meðferð með pimecrolimus 1% kremi. Fleiri sjúklingar sem fengu pimecrolimus 1% krem luku 6 mánaða [börn (61% fyrir Elidel samanborið við 34% viðmiðunarhóps); ungabörn (70% fyrir Elidel samanborið við 33% viðmiðunarhóps)] og 12 mánaða meðferð án þess að sjúkdómurinn blossaði upp [börn (51% fyrir Elidel samanborið við 28% viðmiðunarhóps); ungabörn (57% fyrir Elidel samanborið við 28% viðmiðunarhóps)].

Notkun Elidel hafði í för með sér minni notkun barkstera: Fleiri sjúklingar sem fengu meðferð með pimecrolimus 1% kremi notuðu ekki barkstera í 12 mánuði (börn [57% fyrir Elidel samanborið við 32% viðmiðunarhóps]; ungabörn [64% fyrir Elidel samanborið við 35% viðmiðunarhóps]). Verkun pimecrolimus 1% kreams hélst til lengri tíma litið.

6 mánaða, slembuð, tvíblind, samhliða samanburðarrannsókn með kremgrunni, sett upp á svipaðan máta, var gerð hjá 192 fullorðnum með í meðallagi til alvarlega ofnæmishúðbólgu. Notaður var útvortis barksteri í $14,2 \pm 24,2\%$ daga af 24 vikna meðferðartímabili í Elidel hópnum og í $37,2 \pm 34,6\%$ daga í samanburðarhópnum ($p < 0,001$). Sjúkdómurinn blossaði ekki upp að nýju hjá 50,0% sjúklinga sem fengu pimecrolimus 1% krem samanborið við 24,0% sjúklinga sem voru slembivaldir í samanburðarhópinn.

Eins árs löng tvíblind rannsókn hjá fullorðnum með í meðallagi til alvarlega ofnæmishúðbólgu var gerð til að bera saman Elidel og 0,1% triamcinolonacetamid krem (á bol og útlími) auk 1% hydrocortisonacetat krems (á andlit, háls og í húðfellingar). Bæði pimecrolimus 1% krem og útvortis barksterar voru notaðir án takmarkana. Helmingur sjúklinga í samanburðarhópi fékk útvortis barkstera í yfir 95% rannsóknardaga. Pimecrolimus 1% krem var ekki eins virkt og 0,1% triamcinolonacetamid krem (á bol og útlími) ásamt 1% hydrocortisonacetat kremi (á andlit, háls og í húðfellingar) við langtímameðferð (52 vikur) hjá fullorðnum með í meðallagi til alvarlega ofnæmishúðbólgu.

Langtímaöryggi

5 ára, opin, slembiröðuð rannsókn með samanburði við virkt lyf var gerð hjá 2.418 ungbörnum með væga eða miðlungi alvarlega ofnæmishúðbólgu, á aldrinum 3 mánaða til allt að 12 mánaða við inntöku í rannsóknina. Meginmarkmiðið var að bera saman öryggi með því að meta aukaverkanir og áhrif meðferðar á þroska ónæmiskerfisins og vaxtarhraða. Ungbörnum var slembiraðað til að fá Elidel ($n = 1.205$; með staðbundnum barksterum í skamman tíma til að bregðast við ef sjúkdómurinn blossaði upp) eða staðbundna barkstera með lítilli/miðlungsmikilli virkni ($n = 1.213$).

Elidel þoldist vel hjá þátttakendum með væga eða miðlungi alvarlega ofnæmishúðbólgu, á aldrinum 3 mánaða til allt að 12 mánaða við inntöku í rannsóknina. Eðli og tíðni aukaverkana var með svipuðum hætti hjá báðum meðferðarhópunum. Engin skerðing sást á altækri virkni ónæmiskerfisins og hjá þátttakendum með ofnæmishúðbólgu sem fengu meðferð með pimecrolimus 1% kremi eða staðbundnum barksterum þroskaðist ónæmissvar eðlilega og þeir mynduðu virkt ónæmi gegn mótefnavökum í bóluefnum. Enginn sýnilegur munur var á vaxtarhraða.

Sértækar rannsóknir

Rannsóknir á þoli gagnvart lyfinu leiddu í ljós að Elidel hefur hvorki sýnt snertinæmis-, ljóseitrunar- né ljósnæmistilhneigingu auk þess sem þær sýndu enga uppsafnaða ertingu.

Elidel var borið saman við í meðallagi öflugum og mjög öflugum útvortis stera (betametason-17-valerat 0,1% krem, triamcinolonacetamid 0,1% krem) og kremgrunn hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu meðferð í 4 vikur varðandi eiginleika Elidel til að valda húðryrnun hjá mönnum.

Báðir útvortis barksterarnir kölluðu fram umtalsverða þynningu húðar, metið með ómsjárskoðun, samanborið við pimecrolimus 1% krem og kremgrunn sem skertu ekki húðþykkt.

Börn

Niðurstöður víðeigandi rannsókna hjá ungbörnum, börnum og unglingum má sjá fyrir ofan í kafla 5.1.

5.2 Lyfjahlvörð

Upplýsingar úr rannsóknum hjá mönnum

Frásög hjá fullorðnum

Frásög pimecrolimus út í blóðrásina var rannsakað hjá 12 fullorðnum með ofnæmishúðbólgu, sem fengu meðferð með Elidel tvisvar sinnum á dag í 3 vikur. Sjúkt líkamsyfirborð var á bilinu 15-59%. Í 77,5% tilvika var blóðþéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml og 99,8% allra sýna voru undir 1 ng/ml. Hæsta blóðþéttni pimecrolimus var 1,4 ng/ml, hjá einum sjúklingi.

Hjá 40 fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með Elidel í allt að 1 ár, sem voru með 14-62% líkamsyfirborðsins sjúk í upphafi, var blóðþéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í 98% tilvika. Hámarksblóðþéttin 0,8 ng/ml á 6. meðferðarviku mældist hjá einungis 2 sjúklingum. Engin hækkun varð á blóðþéttni eftir því sem á leið hjá neinum sjúklinganna þá 12 mánuði sem meðferðin stóð. Hjá 8 fullorðnum sjúklingum með ofnæmishúðbólgu þar sem hægt var að magngreina AUC var $AUC_{(0-12 \text{ klst.})}$ á bilinu 2,5-11,4 ng·klst./ml.

Frásög hjá ungbörnum, börnum og unglíngum

Þéttni pimecrolimus í blóðrásinni var rannsökuð hjá 58 börnum á aldrinum 3 mánaða til 14 ára, af þeim voru 41 yngri en 2 ára. Sjúkt líkamsyfirborð var á bilinu 10-92%. Börnin fengu meðferð með Elidel tvisvar sinnum á dag í 3 vikur. Fimm (8,6%) af sjúklingunum 58 fengu meðferð í allt að 1 ár eftir þörfum og voru 2 sjúklingar á aldrinum ≥ 3 til ≤ 6 mánaða en 3 sjúklingar á aldrinum > 6 til ≤ 12 mánaða.

Blóðþéttni pimecrolimus hélst lág, sama hversu stór meðhöndluðu svæðin voru og hversu lengi meðferðin stóð. Gildin voru innan marka sem voru hliðstæð því sem mældist hjá fullorðnum sjúklingum.

Hjá ungbörnum (á aldrinum 3 til 23 mánaða) var blóðþéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í um 67% tilvika og 93% af öllum sýnum voru undir 2 ng/ml.

Hjá aldurshópnum ≥ 3 til ≤ 6 mánaða, var þéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í 31% tilvika og 90% undir 2 ng/ml. Hæsta blóðþéttin var 4,14 ng/ml sem mældist í sýni frá einum sjúklingi, sem grunur lék á að hefði mengast við bláæðarástungu.

Hjá aldurshópnum > 6 til ≤ 12 mánaða, var þéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í 66% tilvika og 90% undir 2 ng/ml. Hæsta blóðþéttin var 2,6 ng/ml, sem mældist í sýni frá einum sjúklingi.

Hjá ungbörnum á aldrinum > 12 til < 24 mánaða, var þéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í 80% tilvika og 97% undir 2 ng/ml. Hæsta blóðþéttin pimecrolimus hjá þessum aldurshóp var 2,0 ng/ml sem mældist í einu sýni.

Hjá 5 börnum sem fengu meðferð í 1 ár, tvö þeirra voru á aldrinum ≥ 3 til ≤ 6 mánaða og þrjú á aldrinum > 6 til ≤ 12 mánaða, hélst blóðþéttin lág. Hámarksþéttin var 1,94 ng/ml í einu sýni frá sjúklingi á aldrinum ≥ 3 til ≤ 6 mánaða. Engin hækkun varð á blóðþéttni með tímanum hjá neinum sjúklingi meðan á 12 mánaða meðferð stóð.

Hjá börnum og unglíngum (2 til 14 ára) var þéttni pimecrolimus undir 0,5 ng/ml í 68% tilvika og 99% undir 2 ng/ml. Hæsta blóðþéttin var 2,0 ng/ml, sem mældist hjá einum sjúklingi.

Hjá 8 börnum á aldrinum 2-14 ára var $AUC_{(0-12 \text{ klst.})}$ á bilinu 5,4 til 18,8 ng·klst./ml. AUC-gildi hjá sjúklingum þar sem $< 40\%$ af líkamsyfirborði var sjúkt í upphafi voru sambærileg við gildi hjá sjúklingum þar sem $\geq 40\%$ af líkamsyfirborði var sjúkt.

Meðhöndlað líkamsyfirborð nam að hámarki 92% í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum og allt að 100% í III. stigs rannsóknum.

Dreifing

Blóðþéttin pimecrolimus eftir útvortis notkun er mjög lítil og er það í samræmi við sértækni lyfsins fyrir húð. Því reyndist ekki unnt að ákvarða umbrot pimecrolimus eftir útvortis notkun.

In vitro rannsóknir á próteinbindingu í plasma hafa sýnt fram á að 99,6% af pimecrolimus er bundið próteinum í plasma. Stærsti hluti pimecrolimus í plasma er bundið mismunandi fitupróteinum.

Umbrot

Eftir inntöku staks skammts af geislavirku pimecrolimusi hjá heilbrigðum einstaklingum var óbreytt pimecrolimus stærstur hluti þess sem tengdist virka efninu í blóði og mörg óveruleg umbrotsefni, í meðallagi skautuð, voru til staðar og virðast þau hafa orðið til vegna O-metýlsviptingar og oxunar. Ekki hefur orðið vart við umbrot pimecrolimus í húð manna *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir inntöku skildist geislavirkni sem tengist virka efninu aðallega út með hægðum (78,4%) og ekki nema lítill hluti (2,5%) fannst í þvagi. Heildargeislavirkni sem skilaði sér nam að meðaltali samtals 80,9%. Virka efnið sjálft fannst ekki í þvagi og óbreytt pimecrolimus nam innan við 1% af geislavirkni í hægðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum, eftir inntöku, sýndu áhrif við útsetningu sem var nægilega mikið meiri en sú sem verður hjá mönnum til að þau skipta hverfandi klínísku máli. Pimecrolimus hafði enga tilhneigingu til eiturverkana á erfðafni, mótefnisvakaeiginleika, ljóseitrunar-, ljósofnæmis- eða ljóskrabbameinseiginleika. Rannsóknir á rottum og kaninum á þroska fósturvísis/fósturs og á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum voru neikvæðar við notkun á húð.

Aðgengi pimecrolimus hjá smágrísimum eftir einn skammt á húð (haft á í 22 klst. undir hálflokuðum umbúðum) var 0,03%. Magn efna sem tengjast virka efninu, í húðinni á meðferðarstað (nær eingöngu óbreytt pimecrolimus), hélst nokkurn veginn stöðugt í 10 daga.

Áhrif á æxlunarferi og breytt starfsemi kynhormóna sást hjá karl- og kvenrottum í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta eftir að 10 eða 40 mg/kg/dag (= 20 til 60 föld hámarksútsetning hjá mönnum eftir notkun á húð) höfðu verið gefin með inntöku. Þetta endurspeglast í niðurstöðunum úr frjósemirannsókninni. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) hvað varðar frjósemi kvendýra var 10 mg/kg/dag (= 20 föld hámarksútsetning hjá mönnum eftir notkun á húð). Í rannsókninni á eiturverkunum á fósturvísu eftir inntöku hjá kaninum sást meiri fósturvisun sem tengdist eiturverkunum á móður, við 20 mg/kg/dag (= 7 föld hámarksútsetning hjá mönnum eftir notkun á húð); þetta hafði ekki áhrif á meðaltalsfjölda lifandi fóstura.

Skammtaháð aukning hvað varðar tíðni eitilæxla sást við alla skammta í 39 vikna eiturverkanarannsókn á öpum sem fengu lyfið með inntöku. Vísbendingar um bata og/eða að áhrifin gengu að minnsta kosti að hluta til baka, sást þegar notkun lyfsins var hætt hjá nokkrum dýrum.

Vegna þess að NOAEL gildi náðist ekki er ekki unnt að meta öryggismörk milli þéttni sem ekki er krabbameinsvaldandi hjá öpum og útsetningar hjá sjúklingum. Altæk útsetning við LOAEL sem var 15 mg/kg/dag, var 31-föld mesta hámarksútsetning hjá mönnum (sjúklingar á barnsaldri). Ekki er unnt að útiloka að fullu áhættu fyrir menn vegna þess að hugsanleg staðbundin ónæmisbæling við langtíma notkun pimecrolimus krems er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Í meðallagi langar keðjur þríglýseríða

Oleylalkóhól

Própylenglýkól (E1520)

Sterýlalkóhól

Cetýlalkóhól

Ein- og tvíglýseríðar

Natríumcetósterýlsúlfat

Benzýlalkóhól

Vatnsfrí sítrónusýra

Natríumhýdroxíð

Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár. Eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 12 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áltúpa með fenól-epoxý varnarlakki á innra byrði og skrúftappa úr pólýprópýleni.

5, 15, 30, 60 og 100 gramma túpur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatrix ApS
Borupvang 1
2750 Ballerup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/02/030/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. september 2002.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. október 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. nóvember 2021.