

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Elidel / Елидел, крем, 10 mg/g

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 g крема содржи 10 mg пимекролимус.

Екципиенси со познато дејство:

10 mg бензил алкохол, 40 mg цетилалкохол, 40 mg стеарил алкохол и 50 mg пропилен гликол (E1520) во 1 g крем.

За целосна листа на ексципиенти, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Крема.

Бела и хомогена.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на лица на возраст од 3 месеци и постари, со благ до умерен atopичен дерматитис каде што не се препорачува или не е возможен третман со топични кортикостероиди. Тоа може да значи при:

- Нетолеранција на топични кортикостероиди
- Неефективност на топичните кортикостероиди
- Употреба на лицето или вратот, каде што подолготраен периодичен третман со топични кортикостероиди може да е несоодветен

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Користењето Елидел го иницира медицинско лице со искуство во дијагностицирање и третман на atopичен дерматитис.

Елидел може да се користи краткорочно за третман на знаци и симптоми на atopична егзема и повремено на подолг рок со цел спречување на прогресијата на воспалението.

Третманот со Елидел треба да започне при појава на првите знаци и симптоми на atopичен дерматитис. Елидел треба да се применува само на подрачјата



опфатени од atopичен дерматитис. Пимекролимус треба да се користи што е можно пократко, односно само додека трае медицинската состојба на заболувањето. Пациентот или давателот на негата треба да престанат со примена на пимекролимус штом исчезнат знаците и симптомите на заболувањето. Третманот треба да е повремен, краткорочен и неконтинуиран.

Ако нема подобрување по 6 недели, или во случај на влошување, треба да прекинете со третманот. Дијагнозата за atopичен дерматитис треба да биде вратена на повторна процена и треба да се земат предвид дополнителни терапевтски опции.

Возрасни

Нанесувајте тенок слој на Елидел врз засегнатото подрачје на кожата два пати во денот и втријте ја кремата нежно и целосно. Секое засегнато подрачје на кожата треба да се третира со пимекролимус сè додека не забележите повлекување на заболувањето и тогаш прекинете го третманот.

Можете да користите Елидел на сите делови на кожата, вклучувајќи ги главата и лицето, вратот и деловите каде што кожата се допира и трие, но не и врз мукозните мембрани. Не треба да го користите Елидел со оклузии (погледнете го делот 4.4).

Во случај на долгорочен atopичен дерматитис (егзема), третманот со Елидел треба да започне при појавата на први знаци и симптоми на atopичен дерматитис со цел да спречите влошување на заболувањето. Елидел треба да се користи двапати дневно. Емолиентите може да се употребуваат веднаш по користењето на Елидел.

Педијатриска популација

За доенчиња (3-23 месеци), деца (2–11 години) и адолесценти (12–17 години), дозирањето и методот на администрација се исти како кај возрасните лица.

Постари пациенти

Атопичниот дерматитис (егзема) е ретко забележан кај пациенти над 65-годишна возраст. Клиничките студии со Елидел не вклучиле доволен број на пациенти од оваа возрасна група за да може се открие дали тие реагираат поразлично од помладите пациенти.

Начин на употреба

Елидел треба да се нанесува во тенок слој на засегнатите области, двапати дневно.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на пимекролимус, други макролактами или на кои било од ексципиентите наведени во делот 6.1.



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пимекролимус не треба да се користи кај пациенти со конгенитални или стекнати имунодефиценции или кај пациенти коишто примаат терапија што предизвикува имunosупресија.

Не се познати долгорочните ефекти врз локалната имунолошка реакција на кожата и појавата на малигни формации на кожата. Пимекролимус не треба да се нанесува врз потенцијално малигни или пред-малигни лезии на кожата.

Пимекролимус не треба да се нанесува врз деловите опфатени од акутни кожни вирусни инфекции (херпес симплекс, овчи сипаници).

Не е проценета ефикасноста и безбедноста на Елидел во третмани на клиничка инфекција со atopичен дерматитис. Пред да го започнете третманот со Елидел, треба да ги отстраните клиничките инфекции на местата на кожата за третман.

Иако пациентите со atopичен дерматитис имаат предиспозиции за површински кожни инфекции, вклучувајќи егзема херпетикум (ерупција на Капосиева форма на варичела), третманот со пимекролимус може да е асоциран со зголемен ризик за кожна вирусна инфекција со херпес симплекс или егзема херпетикум (која се манифестира како брзо ширење на везикуларни и ерозивни лезии). Доколку се појави кожна инфекција херпес симплекс на местото што се третира со пимекролимус, прекинете го третманот сè до смирувањето на вирусната инфекција.

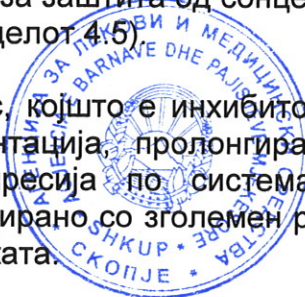
Пациентите со сериозен atopичен дерматитис може да се под зголемен ризик за кожни бактериски инфекции (импетиго) за време на третманот со пимекролимус.

Користењето Елидел може да предизвика благи и минливи реакции на местото на апликација, како чувство на топлина и/или сензација на горење (видете во делот 4.8). Ако реакцијата на местото на апликација е сериозна, треба повторно да се разгледа соодносот на ризиците и користа од третманот.

Треба да се внимава да не дојде во контакт со очите и мукозните мембрани. Ако случајно нанесете на овие делови, треба темелно да ја избришете кремата и/или да ја исплакнете со вода.

Пациентите треба да добијат совети од медицинските лица за тоа која е соодветната заштита од сонце, односно совети за намалување на времето на изложувањето на сонце, за користењето на производи за заштита од сонце и за покривање на кожата со соодветна облека (видете во делот 4.5).

Елидел ја содржи активната супстанца пимекролимус, којшто е инхибитор на калциневрин. Кај пациенти со извршена трансплантација, пролонгираното систематско изложување на интензивна имunosупресија по систематска администрација на инхибитори на калциневрин е асоцирано со зголемен ризик за развивање на лимфома и малигни формации на кожата.



Случаи на малигни појави, вклучувајќи кожни и други типови лимфоми и канцери на кожата, се пријавени кај пациенти што користат крема со пимекролимус (видете во делот 4.8). Сепак, не се откриени значителни систематски нивоа на пимекролимус кај пациентите со atopичен дерматитис третирани со Елидел.

Во клиничките студии, биле пријавени 14/1.544 (0,9 %) случаи на лимфаденопатија за време на користењето на крема Елидел од 10 mg/g (видете во делот 4.8). Овие случаи на лимфаденопатија обично биле поврзувани со инфекции и било забележано дека исчезнуваат по соодветна антибиотска терапија. Од овие 14 случаи, поголемиот дел имале јасна етиологија или било познато дека ќе се разрешат. Кај пациентите третирани со крема Елидел од 10 mg/g кои развиваат лимфаденопатија, потребно е да се испита нејзината етиологија. Кога недостига јасна етиологија за лимфаденопатија, или кога е присутна акутна инфективна мононуклеоза, третманот со пимекролимус треба да се прекине. Пациентите кои развиваат лимфаденопатија, треба да бидат следени за да се загарантира разрешување на лимфаденопатијата.

Популации на потенцијално повисок ризик на систематска изложеност

Кремата Елидел не е испитувана кај пациенти со Нетертонов синдром. Поради потенцијалот за зголемена систематска апсорбција на пимекролимус, Елидел не се препорачува кај пациенти со Нетертонов синдром.

Бидејќи не е утврдена безбедноста на Елидел кај пациенти со еритродермија, не може да се даде препорака за користење на производот кај оваа популација на пациенти.

Не е испитувано користењето на Елидел со оклузија кај пациенти. Не се препорачуваат оклузивни превивки.

Кај пациенти со сериозно воспалена и/или оштетена кожа, системските концентрации може да бидат повисоки.

Елидел содржи цетил алкохол и стеарил алкохол кои може да предизвикаат локални кожни реакции (на пр. контактен дерматитис). Понатаму, Елидел содржи и 10 mg бензил алкохол на 1 g крема, што може да предизвика алергиски реакции и блага локална иритација. Елидел исто така содржи 50 mg пропилен гликол (Е 1520) на 1 g крема што може да предизвика иритација на кожата.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Сè уште не се систематски проценети потенцијалните интеракции на пимекролимус со други лекови. Пимекролимус е ексклузивно метаболизиран од CYP 450 3A4. Базирано на минималната мера на апсорбција, мала е веројатноста за интеракции на пимекролимус со систематски администрирани лекови (видете во делот 5.2).

Моменталните податоци индицираат дека пимекролимус може да се користи истовремено со антибиотици, антихистамини и кортикостероиди (орални/назални/со инхалација).

Базирано на минималната мера на апсорбција, мала е веројатноста за потенцијална системска интеракција со вакцини. Кај пациентите со екстензивно заболување, се препорачува администрирање на вакцините во интервалите кога не се спроведува третман со Елидел.

Примената на пимекролимус на местата за вакцинација, додека постојат локални реакции, не е проучена и затоа не се препорачува. Во 5-годишна студија кај доенчиња на возраст помеѓу 3 и 12 месеци кои при вклучувањето во студијата имале благ до умерен атопичен дерматитис, пациентите со АД кои биле третирани со Елидел крем или TCS покажале нормално созревање на имунолошкиот одговор и развиле ефикасна имунизација против антигените на ваксината (види дел 5.1).

Не постојат искуства со истовремена употреба на имunosупресивни терапии кои се даваат за атопична егзема, како UVB, UVA, PUVA, азатиоприн и циклоспорин А.

Пимекролимус немал фотокарценоген потенцијал кај животните (видете во делот 5.3). Сепак, со оглед на тоа што не е позната релевантноста за луѓето, треба да се избегнува продолжената изложеност на кожата на ултравиолетова светлина, вклучувајќи и светлина од солариум или терапија со PUVA, UVA или UVB додека сте подложени на третман со пимекролимус.

Забележани се ретки случаи на црвенило, осип, печење, чешање или отоци кратко по конзумирањето алокохол кај пациенти коишто користат крема со пимекролимус (видете во делот 4.8).

4.6 Плодност, бременост и доене

Бременост

Не постојат адекватни податоци за користењето на пимекролимус од страна на бремени жени. Испитувањата со животни со дермална апликација не индицираат директни или индиректни штетни ефекти врз развојот на ембрионот/фетусот. Испитувањата со животни преку орална апликација укажале на репродуктивна токсичност (видете во делот 5.3). Базирано на минималната стапка на апсорбција на пимекролимус по топична апликација (видете во делот 5.2), се смета дека потенцијалниот ризик кај луѓето е ограничен. Сепак, пимекролимус не треба да се користи за време на бременост.

Доене

Не се направени испитувања на екскреција на млеко по топична апликација кај животни и не е испитувано користењето на Елидел кај жени доилки. Не е познато дали пимекролимус се излачува во млекото по топична апликација.



Сепак, врз основа на минималната стапка на апсорбција на пимекролимус по топична апликација (видете во делот 5.2), се смета дека потенцијалниот ризик кај луѓето е ограничен. Треба да се внимава кога пимекролимус се администрира кај жени доилки.

Доилките може да го користат Елидел, но не треба да го нанесуваат врз градите за да избегнат ненамерна орална консумација од страна на доенчињата.

Плодност

Не постојат клинички податоци за ефектите на пимекролимус врз машката и женската плодност (видете во делот 5.3 Предклинички податоци за безбедноста).

4.7 Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Елидел нема познато дејство врз способноста за возење или користење машини.

4.8 Несакани дејства

Највообичаените несакани дејства биле реакции на местата на апликација, кои биле пријавени од страна на околу 19 % од пациентите третирани со Елидел и 16 % од пациентите во контролните групи. Овие реакции генерално се појавувале рано во третманот и биле умерени и краткотрајни.

Следниве несакани дејства се забележани со фреквенциите наведени подолу за време на клиничките испитувања со употреба на пимекролимус крем 1% и од спонтано известување.

Несаканите дејства се рангирани според фреквентноста, при што најчестите се наведени први, со помош на следнава конвенција: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$); непознато (не може да се направи процена врз основа на расположивите податоци).

Инфекции и инфестации	
Невообичаено	Вирус на кожни израсстоци - Molluscum contagiosum
Нарушувања на имуниот систем	
Многу ретко	Анафалактички реакции, вклучувајќи сериозни форми
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Ретко	Нетолеранција кон алкохол (во повеќето случаи се појавуваат црвенила, осип, печење, чешање или отоци кратко по консумацијата на алкохол)

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Често	Кожни инфекции (фоликулитис)
Невообичаено	Чир, импетиго, херпес симплекс, херпес зостер, херпес симплекс дерматитис (егзема херпетикум), кожна папилома и влошена состојба
Ретко	Алергиски реакции (пр. осип, уртикарија, ангиоедем), обезбојување на кожата (пр. хипо и хиперпигментација)
Општи нарушувања и состојби на местото на нанесување	
Многу често	Печење на местото на апликација
Често	Реакции на местото на апликација (иритација, пруритис и еритема)
Невообичаено	Нарушувања на местото на апликација (осип, болка, парестезија, десквamacија, сувост, едем)

Постмаркетиншко следење на безбедноста: Случаи на малигни појави, вклучувајќи кожни и други типови лимфоми и канцери на кожата, пријавени се кај пациенти кои користеле крема со пимекролимус (видете во делот 4.4). Случаи на лимфоаденопатија биле пријавени во постмаркетиншката употреба и во клиничките испитувања, иако не била утврдена причинско-последична поврзаност со третманот со пимекролимус (видете во делот 4.4).

Педијатриска популација

Базата на податоци за клиничка безбедност на деца на возраст од 3 месеци и постари третирани со крем пимекролимус 1% е обемна со податоци за долгорочна безбедност достапни за до 5 години. Безбедносните профили кај доенчиња, деца и адолесценти биле споредливи по природата и зачестеноста на забележаните несакани дејства. Најчестите забележани несакани дејства биле реакции на местото на апликација.

Пријавување на сомневање на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не постојат искуства за предозирање со Елидел.



5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Други дерматолошки препарати. Агенци за дерматитис, со исклучок на кортикостероиди. АТС код: D11AH02.

Механизми на дејство

Пимекролимус е липофилен анти-воспалителен дериват на аскомицин макролактам и е клеточно селективен инхибитор на производството и ослободувањето на про-воспалителни цитокини.

Пимекролимус со висок афинитет се врзува со макрофилин-12 и ја инхибира фосфатазата на калциневрин зависна од калциум. Како последица на тоа, ја блокира синтезата на воспалителни цитокини во Т-клетките.

Фармакодинамички ефекти

Пимекролимус покажува силна анти-воспалителна активност кај модели на животинска воспалена кожа по топична и системска апликација. Кај модели на алергиски контактен дерматитис кај свиња, топичниот пимекролимус се покажал исто толку ефикасен како и потентен кортикостероид. За разлика од кортикостероидите, пимекролимус не предизвикува атрофија на кожата кај свињите и не влијае врз Лангерхансовите клетки во кожата на глодарите.

Пимекролимусот не ја попречува примарната имуна реакција, ниту пак влијае врз лимфните јазли кај глодари со алергиски контактен дерматитис. Топичниот пимекролимус пенетрира во човечката кожа на сличен начин, но за разлика од кортикостероидите, во многу помал обем се пробива низ неа, што укажува дека пимекролимус има многу низок потенцијал за системска апсорпција.

Како заклучок, пимекролимус има кожно-селективен фармаколошки профил различен од кортикостероидите.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста и безбедносниот профил на Елидел биле проценети кај повеќе од 2.000 пациенти, вклучувајќи бебиња (≥ 3 месеци), деца, адолесценти и возрасни коишто биле вклучени во студии од втора и трета фаза. Над 1.500 од тие пациенти биле третирани со Елидел и над 500 биле подложени на контролен третман, односно со Елидел векикулум и/или со топични кортикостероиди.

Краткорочен (акутен) третман:

Деца и адолесценти: Биле спроведени две 6-неделни векикулум-контролирани студии кои вклучиле вкупно 403 педијатриски пациенти на возраст од 2 до 17 години. Пациентите биле третирани двапати дневно со Елидел. Податоците од обете студии биле собрани заедно.

Доенчиња: Спроведена била слична 6-неделна студија кај 186 пациенти на возраст 3 – 23 месеци.



Во овие три 6-неделни студии, резултатите за ефикасноста во крајната точка биле следните:

Крајна точка	Критериум	Деца и адолесценти			Доенчиња		
		Елидел 1% (N=267)	Вехикулум (N=136)	р-вредност	Елидел 1% (N=123)	Вехикулум (N=63)	р-вредност
IGA*:	Нема или речиси нема ¹	34,8 %	18,4 %	<0,001	54,5 %	23,8 %	<0,001
IGA*:	Подобрување ²	59,9 %	33 %	Не е извршено	68 %	40 %	Не е извршено
Прурит:	Нема или има благ	56,6 %	33,8 %	<0,001	72,4 %	33,3 %	<0,001
EASI°:	Севкупно (среден % на промена) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Глава/врат (среден % на промена) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Глобална процена на истражувачите

° Индекс за сериозност на егзема (EASI): среден % на промена на клиничките знаци (еритема, инфилтрација, ексоријација, лишаификација) и опфатената површина на телото

¹ р-вредност базирана на CMH тест стратифициран според центарот

² Подобрување=пониско IGA од почетната линија

³ р-вредност базирано на ANCOVA модел на EASI во крајна точка на Ден 43, со центарот и третманот како фактори и EASI од почетната линија (Ден 1) како коваријанта

Било забележано значително подобрување на пруритот во првата недела од третманот кај 44 % од децата и адолесцентите и кај 70 % од бебињата.

Возрасни: Елидел е помалку ефикасен од 0,1 % бетаметазон-17-валерат при краткорочен третман (3 недели) кај возрасни со умерен до сериозен атопичен дерматитис.

Долгорочен третман

Биле направени две двојно слепи студии за долгорочното справување со атопичен дерматитис кај 713 деца и адолесценти (2–17 години) и 251 бебе (3–23 месеци). Елиделот бил евалуиран како основна терапија.

Елидел бил употребуван при првите знаци на чешање и црвенило со цел спречување на прогресија и распламување на атопичен дерматитис. Само во случаи на избувнување на сериозна форма на заболувањето кое не можело да се стави под контрола со Елидел, бил инициран третман со умерено потентни топични кортикостероиди. Кога била иницирана терапија со кортикостероиди за третман на распламување на воспалението, терапијата со Елидел била прекинувана. Контролната група примала вехикулум на Елидел за да се одржи слепиот карактер на студијата.

Обете студии прикажале значително намалување во појавата на распламување на воспалението ($p < 0,001$) во корист на третманот со пимекролимус 1% крем; третманот со пимекролимус 1% крем покажал поголема ефикасност кај сите секундарни процени (Индекс за сериозност на

егзема, Глобална проценка на истражувачите, процена на субјектот); пруритот бил доведен под контрола во рок од една недела со помош на пимекролимус 1% крем. Повеќе пациенти третирани со пимекролимус 1% крем поминале 6 месеци [деца (61 % Елидел наспроти 34 % контролна група), бебиња (70 % Елидел наспроти 33 % контролна група)] и 12 месеци без распламтување на воспаление [деца (51 % Елидел наспроти 28 % контролна група), бебиња (57 % Елидел наспроти 28 % контролна група)].

Елидел имал ефект на штедење врз употребата на топични кортикостероиди: повеќе пациенти третирани со Елидел не користеле кортикостероиди во текот на 12 месеци [деца (57 % Елидел наспроти 32 % контролна група), бебиња (64 % Елидел наспроти 35 % контролна група)]. Ефикасноста на пимекролимус 1% крем се одржала со тек на време.

Спроведена била двојно слепа 6-месечна рандомизирана студија со паралелна група контролирана со вехикулум, со сличен дизајн, со 192 возрасни лица со умерен до сериозен atopичен дерматитис. Употребен бил топичен кортикостероид во $14,2 \pm 24,2$ % од деновите од 24-неделниот период на третман во групата со Елидел и во $37,2 \pm 34,6$ % од деновите во контролната група ($p < 0,001$). Вкупно 50,0 % од пациентите третирани со пимекролимус 1% крем не искусиле никакво воспалување споредено со 24,0 % од пациентите рандомизирани во контролната група.

Спроведена била едногодишна двојно слепа студија со возрасни лица со умерен до сериозен atopичен дерматитис за споредба на Елидел со 0,1 % триамкинолон ацетонид крема (за трупот и екстремитетите), плус 1 % хидрокортизон ацетат крема (за лицето, вратот и деловите каде што кожата се допира и трие). Употребата на Елидел и топичните кортикостероиди била без рестрикции. Половина од пациентите во контролната група добивале топични кортикостероиди во повеќе од 95 % од деновите за време на студијата. Пимекролимус 1% бил помалку ефикасен од 0,1 % триамкинолон ацетонид крематата (за трупот и екстремитетите), плус 1 % хидрокортизон ацетат крема (за лицето, вратот и деловите каде што кожата се допира и трие) при долгорочен третман (52 недели) кај возрасни лица со умерен до сериозен atopичен дерматит.

Долгорочна безбедност

5-годишна, отворена, рандомизирана, активно контролирана студија била спроведена кај 2.418 доенчиња на возраст од 3 месеци до под 12 месеци при вклучување во студијата, со благ до умерен atopичен дерматитис (АД). Примарната цел била да се спореди безбедноста преку проценка на несаканите дејства (AEs) и ефектите од третманите врз развојот на имунолошкиот систем и брзината на раст. Доенчињата биле рандомизирани на Елидел ($n = 1.205$; со краткотрајни TCSs при распламтување на болеста) или локални кортикостероиди со ниска/средна потентност (TCS; $n = 1.213$).

Елидел бил добро толериран кај субјектите со блага до умерена форма на АД кои биле на возраст од 3 до 12 месеци на почетокот на студијата. Профилот и зачестеноста на несаканите дејства биле слични во 2-те групи на третман. Не било забележано нарушување на системските проценки на имунолошкиот систем, а субјектите со АД кои биле третирани со пимекролимус 1% крем или

TCS покажале нормално созревање на имунолошкиот одговор и развиле ефикасна имунизација против антигени на вакцината. Немало очигледна разлика во брзината на раст.

Специјални студии

Студиите за толерантноста демонстрирале дека Елидел не покажува потенцијал за сензитизација при контакт, фототоксичност или чувствителност на светлина, ниту пак прикажале каква било кумулативна иритација.

Атрофогениот потенцијал на Елидел кај луѓе бил тестиран во споредба со умерени и многу потентни топични стероиди (бетаметазон-17-валерат 0,1 % крема, триамкинолон ацетонид 0,1 % крема) и со вехикулум кај шестнаесет здрави волонтери третирани 4 недели. Топичните кортикостероиди индуцирале значителна редукција во дебелината на кожата измерено со ехографија и споредено со пимекролимус 1% крема и вехикулумот, коишто не индуцирале редукција на дебелината на кожата.

Педијатриска популација

Резултатите од релевантните студии кај бебиња, деца и адолесценти се наведени погоре во делот 5.1.

5.2 Фармакокинетички својства

Податоци кај луѓе

Апсорбција кај возрасни

Систематската изложеност на пимекролимус била испитувана кај 12 лица со atopичен дерматитис кои што биле третирани со Елидел двапати дневно, во траење од 3 недели. Опфатената површина на телото (BSA) се движела од 15 – 59 %. 77,5 % од концентрациите на пимекролимус во крвта биле под 0,5 ng/ml и 99,8 % од вкупните примероци биле под 1 ng/ml. Најголемата концентрација на пимекролимус во крвта била 1,4 ng/ml кај еден пациент.

Кај 40 возрасни пациенти третирани до најмногу 1 година со Елидел, кај кои што опфатена е 14 – 62 % од BSA на почетната линија, 98 % од концентрациите на пимекролимус во крвта биле под 0,5 ng/ml. Максимална концентрација во крвта од 0,8 ng/ml била измерена кај само 2 пациенти во 6-неделен третман. Немало зголемување на концентрациите во крвта кај кој било пациент за време на 12-месечниот третман. Кај 8 возрасни пациенти со atopичен дерматитис, кај коишто нивоата на AUC можеле да се квантифицираат, вредностите на AUC_(0-12 ч) се движеле од 2,5 до 11,4 ng·h/ml.

Апсорбција кај доенчиња, деца и адолесценти

Системската изложеност на пимекролимус била испитана кај 58 педијатриски пациенти на возраст меѓу 3 месеци и 14 години, од кои 41 бил под 2 годишна возраст. Опфатената BSA се движела од 10 – 92 %. Децата биле третирани со Елидел двапати дневно во траење од 3 недели. Пет (8,6%) од 58 пациенти биле третирани до најмногу 1 година „по потреба“, од кои 2 пациенти биле на возраст ≥ 3 до ≤ 6 месеци, а 3 пациенти биле на возраст > 6 до ≤ 12 месеци.

Концентрациите на пимекролимус во крвта беа постојано ниски без разлика на степенот на лезии третирани или на времетраењето на терапијата. Тие биле во опсег сличен на оној измерен кај возрасните пациенти.

Околу 67 % од концентрациите на пимекролимус во крвта биле под 0,5 ng/ml и 93 % од сите примероци биле под 2 ng/ml (на возраст од 3 до 23 месеци).

Во возрасната група ≥ 3 до ≤ 6 месеци, 31% од примероците на крв имале концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 90% под 2,0 ng/ml со највисока концентрација во крвта од 4,14 ng/ml измерена кај еден примерок од пациент за кој примерок постои сомневање дека бил контаминиран при венипункција.

Во возрасната група > 6 до ≤ 12 месеци, 66% од примероците на крв имале концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 90% под 2,0 ng/ml со највисока концентрација во крвта од 2,6 ng/ml измерена во еден примерок од пациент.

Кај доенчиња на возраст од > 12 до < 24 месеци, 80% од примероците од крвта имале концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 97% под 2,0 ng/ml. Максималната концентрација на пимекролимус во оваа возрасна група била 2,0 ng/ml во еден примерок.

Кај 5-те деца третирани 1 година, со 2 од нив на возраст од ≥ 3 до ≤ 6 месеци и 3 на возраст од > 6 до ≤ 12 месеци, концентрациите во крвта беа постојано ниски, со максимална концентрација во крвта од 1,94 ng/ml во еден примерок од пациент на возраст од ≥ 3 до ≤ 6 месеци). Немало зголемување на концентрацијата во крвта со текот на времето кај ниеден пациент во текот на 12-те месеци од третманот.

Кај деца и адолесценти (2 до 14 години) 68% од концентрациите на пимекролимус во крвта биле под 0,5 ng/ml и 99% од сите примероци биле под 2 ng/ml, највисоката концентрација во крвта измерена кај еден пациент била 2,0 ng/ml.

Кај 8 педијатриски пациенти меѓу 2 – 14 години, $AUC_{(0-12\text{ ч})}$ се протежала помеѓу 5,4 и 18,8 ng·h/ml. Опсегот на AUC забележан кај пациенти со < 40 % BSA на почетната линија, можел да се спореди со тој кај пациенти со ≥ 40 % BSA.

Максималната третирана површина на телото беше 92 % кај клинички фармаколошки студии и 100 % кај студии од трета фаза.

Дистрибуција

Конзистентно со селективноста на кожа, по топичната апликација, нивоата на пимекролимус во крвта се многу ниски. Според тоа, метаболизмот на пимекролимус не може да се одреди по топична администрација.

Ин витро студии за врзувањето со протеините на плазмата покажале дека 99,6 % од пимекролимусот во плазмата се врзува со протеините. Главниот дел на пимекролимусот во плазмата се врзува со различни липопротеини.

Биотрансформација

По единечна орална администрација на радио-означен пимекролимус кај здрави субјекти, непроменетиот пимекролимус бил главната компонента на активна супстанца во крвта, а присутни биле бројни помали метаболити со



умерен поларитет коишто изгледале како производи на О-деметилатација и оксигенација.

Не бил забележан метаболизам на пимекролимусот во човечка кожа *ин vitro*.

Елиминација

По орална администрација, радиоактивноста поврзана со активната супстанца била излачена главно преку фецесот (78,4 %) и само мал дел (2,5 %) преку урина. Вкупното просечно обновување на радиоактивноста било 80,9 %. Основното соединение не било детектирано во урината и помалку од 1 % од радиоактивноста во фецесот бил поради непроменет пимекролимус.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Конвенционалните студии на токсичност на повторена доза, репродуктивна токсичност и карценогност со орална администрација, продуцирале ефекти при изложеност која е доволно поголема од онаа кај човекот за да бидат со занемарливо клиничко значење. Пимекролимус нема генотоксичен, антиген, фототоксичен, фотоалергичен или фотокарциноген потенцијал. Дермалната апликација во студиите за развој на ембрион/фетус кај стаорци и зајаци и во студиите за карценогност кај глувци и стаорци, била негативна.

Биорасположивоста на пимекролимус кај мини-свињи по единечна кожна доза (применета 22 часа под семи-оклузија) била 0,03%. Количеството на материјал поврзан со активната супстанца во кожата на местото на апликација (речиси исклучиво непроменет пимекролимус) остана практично константна 10 дена.

Ефекти врз репродуктивните органи и изменети функции на половите хормони биле забележани кај машки и женски стаорци во студии за токсичност на повторена доза по орална администрација на 10 или 40 mg/kg/дневно (= 20 до 60 пати поголема од максималната човекова изложеност по дермална апликација). Ова го рефлектираат наодите од студијата за плодност. Нивото за незабележан негативен ефект (NOAEL) за плодноста кај жени бил 10 mg/kg/дневно (= 20 пати поголем од максималната човекова изложеност по дермална апликација). Во студиите за орална ембриотоксичност кај зајаци, повисока стапка на ресорпција поврзана со токсичност на мајката била забележана при 20 mg/kg/дневно (= 7 пати поголема од максималната човекова изложеност по дермална апликација); средниот број на живи фетуси не бил засегнат.

Зголемувања на појавата на лимфом коишто се зависни од дозата биле забележани со сите дози во 39-неделната студија за орална токсичност кај мајмуни. Биле забележани знаци на подобрување и/или барем делумна реверзибилност на ефектите по прекин на дозирањето кај неколку животни. Неуспехот да се добие NOAEL ја оневозможува процената на маргината на безбедноста на некарценогени концентрации кај мајмуни и изложеност кај пациентите. Систематската изложеност при LOAEL од 15 mg/kg/дневно била 31 пати поголема од највисоката максимална изложеност забележана кај луѓе (педијатриски пациент). Ризикот по луѓето не може целосно да се исклучи бидејќи потенцијалот за локална имunosупресија со долгорочната употреба на пимекролимус крем е непознат.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на ексципиенти

Триглицериди со среден синцир
Олеил алкохол
Пропилен гликол (Е 1520)
Стеарил алкохол
Цетил алкохол
Моно и диглицериди
Натриум цетостеарил сулфат
Бензил алкохол
Лимонска киселина, безводна
Натриум хидроксид
Прочистена вода

6.2 Инкомпатибилности

Нема информации

6.3 Рок на употреба

2 години. По првото отворање на тубата: 12 месеци.

6.4 Посебни препораки за чување

Не чувајте на повисока температура од 25°C. Да не се замрзнува.

6.5 Пакување

Алуминиумска туба со фенол-епокси заштитен внатрешен лак и пропиленско капаче на навртување.

Туби од по 5, 15, 30, 60 и 100 грама.

Не мора сите големини на пакувања да се присутни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстранат согласно локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје, Р.С. Македонија



8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-8326/1 од 16.09.2019 година

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2023 година



