

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Elidel 10 mg/g krema

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan gram kreme sadrži 10 mg pimekrolimusa.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom: Jedan gram kreme sadrži 10 mg benzilnog alkohola, 40 mg cetilnog alkohola, 40 mg stearilnog alkohola i 50 mg propilenglikola (E1520).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Krema.

Bjelkasta i homogena.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje bolesnika u dobi od 3 mjeseca i starijih s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom u kojih liječenje lokalnim kortikosteroidima nije moguće ili se ne preporučuje. Tu se ubrajaju:

- nepodnošljivost lokalnih kortikosteroida
- izostanak djelovanja lokalnih kortikosteroida
- primjena na licu i vratu, gdje produžena intermitentna primjena lokalnih kortikosteroida nije primjerena.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Liječenje Elidelom mora započeti liječnik iskusan u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa.

Elidel se kratkotrajno može primjenjivati za liječenje znakova i simptoma atopijskog dermatitisa (ekcema), a dugotrajno se može primjenjivati intermitentno kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti.

Liječenje Elidelom potrebno je započeti pri prvoj pojavi znakova i simptoma atopijskog dermatitisa. Elidel se smije nanositi samo na područja zahvaćena atopijskim dermatitisom.

Pimekrolimus se mora primjenjivati što je moguće kraće, tijekom razdoblja kada je bolest prisutna. Bolesnik, ili osoba koja o njemu skrbi, moraju prestati s primjenom pimekrolimusa čim znaci i simptomi prođu. Liječenje mora biti intermitentno i kratkotrajno te ne smije biti neprekidno.

Ako ne dođe do poboljšanja nakon 6 tjedana, ili u slučaju pogoršanja bolesti, primjena Elidela se mora prekinuti. Dijagnozu atopijskog dermatitisa treba ponovno ispitati te razmotriti druge oblike liječenja.

*Odrasli*

Elidel treba nanositi na zahvaćenu kožu u tankom sloju dvaput dnevno te lagano i potpuno utrljati. Pimekrolimus je potrebno nanositi na sve zahvaćene dijelove kože dok simptomi ne prođu, a zatim liječenje prekinuti.

Elidel se smije nanositi na kožu bilo kojega dijela tijela, uključujući glavu i lice, vrat i intertriginozna područja, no ne i na sluznice.

Pri dugotrajnom liječenju atopijskog dermatitisa (ekcema), Elidel je potrebno početi primjenjivati pri prvoj pojavi znakova i simptoma atopijskog dermatitisa kako bi se spriječilo pogoršanje bolesti. Elidel je potrebno primjenjivati dvaput dnevno. Emolijenti se mogu koristiti odmah nakon primjene Elidela.

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Doziranje i način primjene u dojenčadi (3-23 mjeseca), djece (2-11 godina) i adolescenata (12-17 godina) jednaki su kao i u odraslih.

#### *Stariji bolesnici*

Atopijski dermatitis (ekcem) se rijetko uočava u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Klinička ispitivanja s Elidelom nisu obuhvatila dovoljan broj bolesnika te dobne skupine da bi se moglo odrediti razlikuje li se njihov odgovor od onog u mlađih bolesnika.

#### Način primjene

Za kožu.

Elidel treba nanositi u tankom sloju na zahvaćena područja dvaput dnevno.

Elidel se ne smije primjenjivati pod okluzijom (vidjeti dio 4.4.).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na pimekrolimus, ostale makrolaktame ili neku od pomoćnih tvari (navedenih u dijelu 6.1.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Pimekrolimus krema ne smije se primjenjivati u bolesnika s prirođenim ni stečenim imunodeficijencijama, niti u bolesnika na terapiji koja izaziva imunosupresiju.

Dugotrajni učinak na lokalni imunosni odgovor kože i na pojavnost zloćudnih bolesti kože nije poznat. Pimekrolimus se ne smije nanositi na potencijalno maligne ni premaligne kožne lezije.

Pimekrolimus se ne smije nanositi na područja zahvaćena akutnim kožnim virusnim infekcijama (herpes simplex, vodene kozice).

Djelotvornost i sigurnost primjene pimekrolimusa u liječenju klinički inficiranog atopijskog dermatitisa nisu ispitani. Prije početka liječenja Elidelom potrebno je najprije izliječiti kliničke infekcije na mjestu primjene.

Budući da u bolesnika s atopijskim dermatitisom postoji sklonost prema površinskim infekcijama kože, uključujući herpetični ekcem (Kaposijeva varičeliformna erupcija), liječenje pimekrolimusom može biti povezano s povećanim rizikom od kožne infekcije virusom herpes simplex, odnosno herpetičnog ekcema (očituje se naglim širenjem vezikularnih i erozivnih lezija). Ako je kožna infekcija virusom herpes simplex prisutna, liječenje inficiranog mjesta pimekrolimusom se mora prekinuti dok virusna infekcija ne prođe.

Bolesnici s teškim oblikom atopijskog dermatitisa mogu biti izloženi povećanom riziku od bakterijskih infekcija kože (impetigo) tijekom liječenja pimekrolimusom.

Primjena Elidela može izazvati blage i prolazne reakcije na mjestu primjene, poput osjećaja topline i/ili pečenja (vidjeti dio 4.8). U slučaju teške reakcije na mjestu primjene, potrebno je ponovno procijeniti odnos rizika i koristi od liječenja.

Potrebno je izbjegavati dodir s očima i sluznicama. Ako se nehotično nanese na ta područja, kremu treba temeljito obrisati i/ili isprati vodom.

Liječnici moraju savjetovati bolesnike o odgovarajućim mjerama zaštite od sunca, poput smanjenja vremena izlaganja suncu, korištenje proizvoda za zaštitu od sunca i prekrivanje kože odgovarajućom odjećom (vidjeti dio 4.5.).

Elidel sadrži djelatnu tvar pimekrolimus, inhibitor kalcineurina. U transplantiranih bolesnika, produžena sistemska izloženost intenzivnoj imunosupresiji nakon sistemske primjene inhibitora kalcineurina bila je povezana s povećanim rizikom od pojave limfoma i zloćudnih bolesti kože.

Zabilježeni su slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom kože i druge vrste limfoma te karcinom kože, u bolesnika koji su primjenjivali pimekrolimus kremu (vidjeti dio 4.8.). Međutim, u bolesnika s atopijskim dermatitisom liječenih Elidelom nisu pronađene značajne sistemske razine pimekrolimusa (vidjeti dio 5.2.).

U kliničkim ispitivanjima, tijekom primjene Elidel 10 mg/g kreme bilo je zabilježeno 14/1544 (0,9%) slučajeva limfadenopatije (vidjeti dio 4.8). Ovi slučajevi limfadenopatije bili su uglavnom povezani s infekcijama te su bili izliječeni nakon odgovarajuće antibiotske terapije. Od ovih 14 slučajeva, većina je imala ili jasnu etiologiju ili je bio poznat ishod izlječenja. Bolesnicima koji primaju Elidel 10 mg/g kremu, a razviju limfadenopatiju, mora se ispitati etiologija limfadenopatije. U nedostatku jasne etiologije limfadenopatije, ili u prisustvu akutne infektivne mononukleoze, primjenu pimekrolimus kreme treba prekinuti. Bolesnike koji razviju limfadenopatiju treba pratiti kako bi se osiguralo da je limfadenopatija izliječena.

#### Populacije s potencijalno povećanim rizikom od sistemske izloženosti

Nije ispitivano djelovanje Elidela u bolesnika s Nethertonovim sindromom. Zbog moguće veće sistemske apsorpcije pimekrolimusa, Elidel se ne preporučuje bolesnicima s Nethertonovim sindromom.

Budući da sigurnost primjene Elidela u bolesnika s eritrodermijom nije utvrđena, ne može se preporučiti njegova primjena u te populacije bolesnika.

Primjena Elidela pod okluzijom nije ispitana u bolesnika. Ne preporučuje se primjena okluzivnih zavoja.

U bolesnika s jako upaljenom i/ili oštećenom kožom sistemske koncentracije mogu biti više.

#### Pomoćne tvari

Elidel sadrži cetilni alkohol i stearilni alkohol koji mogu uzrokovati lokalne kožne reakcije (npr. kontaktni dermatitis).

Elidel sadrži 50 mg propilenglikola (E 1520) u 1 gramu kreme, koji može nadražiti kožu.

Elidel također sadrži 10 mg benzilnog alkohola u 1 gramu kreme, koji može uzrokovati alergijske reakcije i blagi lokalni nadražaj.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Moguće interakcije između pimekrolimusa i drugih lijekova nisu sustavno ispitivane. Pimekrolimus se metabolizira isključivo posredstvom CYP 450 3A4. Uzimajući u obzir minimalni opseg apsorpcije, interakcije pimekrolimusa sa sistemski primijenjenim lijekovima nisu vjerojatne (vidjeti dio 5.2.).

Postojeći podaci pokazuju da se pimekrolimus može koristiti istodobno s antibioticima, antihistaminicima i kortikosteroidima (oralnim/nazalnim/inhalacijskim).

Uzimajući u obzir minimalni opseg apsorpcije Elidela, sistemska interakcija s cjepivima nije vjerojatna. U bolesnika s proširenom bolešću preporučuje se obavljati cijepljenje u razdobljima bez terapije. Primjena pimekrolimusa na mjestima cijepljenja, sve dok traje lokalna reakcija, nije ispitana i zbog toga se ne preporučuje.

U ispitivanju koje je trajalo 5 godina i koje je uključivalo dojenčad u dobi od 3 do 12 mjeseci (u trenutku uključivanja u ispitivanje) s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom, koji su primjenjivali Elidel kremu ili lokalni kortikosteroid, zabilježen je uobičajen razvoj imunosnog odgovora, a ispitanici su razvili učinkovit imunosni odgovor na antigene cjepiva (vidjeti dio 5.1.).

Nema iskustva s istodobnom primjenom imunosupresivne terapije atopijskog dermatitisa (ekcema), poput UVB, UVA, PUVA, azatioprina i ciklosporina A.

Pimekrolimus ne pokazuje fotokarcinogeni potencijal u životinja (vidjeti dio 5.3.). No, kako značaj tih podataka za čovjeka nije poznat, tijekom liječenja pimekrolimusom potrebno je izbjegavati pretjerano izlaganje ultraljubičastom svjetlu, uključujući svjetlo solarija ili terapiju poput PUVA, UVA i UVB.

Zabilježeni su rijetki slučajevi crvenila uz osjećaj vrućine, osipa, osjećaja pečenja, svrbeža ili oteklina kratko vrijeme nakon uzimanja alkohola kod bolesnika koji primjenjuju pimekrolimus kremu (vidjeti dio 4.8.).

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni pimekrolimusa u trudnica. Ispitivanja na životinjama pri lokalnoj primjeni na kožu ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na embrionalni/fetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama nakon oralne primjene pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Uzimajući u obzir minimalni opseg apsorpcije pimekrolimusa nakon lokalne primjene Elidela (vidjeti dio 5.2.), mogući rizik u ljudi smatra se ograničenim. Međutim, pimekrolimus se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

##### Dojenje

Ispitivanje izlučivanja u mlijeko nakon lokalne primjene u životinja nije provedeno, a nije ispitana ni primjena Elidela u dojilja. Nije poznato da li se pimekrolimus izlučuje u mlijeko nakon lokalne primjene.

Međutim, uzimajući u obzir minimalni opseg apsorpcije pimekrolimusa nakon lokalne primjene Elidela (vidjeti dio 5.2.), mogući rizik u ljudi smatra se ograničenim. Nužan je oprez pri primjeni pimekrolimusa u dojilja.

Dojilje smiju primjenjivati Elidel kremu, no ne smiju ju nanositi na dojke, kako bi se izbjeglo nenamjerno unošenje u dojenče.

##### Plodnost

Ne postoje klinički podaci o učincima pimekrolimusa na plodnost u muškaraca ili žena (vidjeti dio 5.3.).

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Elidel ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Najčešće nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene lijeka koje su zabilježene u otprilike 19% bolesnika liječenih Elidelom i u 16% bolesnika iz kontrolnih skupina. Te su se reakcije općenito javljale na početku liječenja, a bile su blage/umjerene i kratkotrajne.

Sljedeće nuspojave opažene su s dolje navedenom učestalošću tijekom kliničkih ispitivanja s pimekrolimus 1%-tnom kremom i temeljem spontanijh prijava.

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Često	Kožne infekcije (folikulitis)
Manje često	Furunkul, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (herpetični ekcem), papilomi kože i pogoršanje stanja
Rijetko	Alergijske reakcije (npr. osip, urtikarija, angioedem), promjena boje kože (npr. hipopigmentacija, hiperpigmentacija)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Rijetko	Nepodnošljivost alkohola (u većini slučajeva crvenilo uz osjećaj vrućine, osip, osjećaj pečenja, svrbež ili oteklina kratko vrijeme nakon uzimanja alkohola)
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često	Molluscum contagiosum
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Vrlo često	Osjećaj pečenja na mjestu primjene
Često	Reakcije na mjestu primjene (nadražaj, svrbež, eritem)
Manje često	Poremećaji na mjestu primjene (osip, bol, parestezija, ljuštenje, suhoća, edem)
<b>Poremećaji imunskog sustava</b>	
Vrlo rijetko	Anafilaktične reakcije, uključujući teške oblike

Nakon stavljanja lijeka u promet: U bolesnika koji su koristili pimekrolimus kremu zabilježeni su slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom kože i druge vrste limfoma te karcinom kože (vidjeti dio 4.4.).

Zabilježeni su slučajevi limfadenopatije nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja, no uzročno-posljedična veza s liječenjem pimekrolimusom nije ustanovljena (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

Dostupni su opsežni podatci o kliničkoj sigurnosti primjene pimekrolimus 1%-tne kreme u djece u dobi od 3 mjeseca i starije, uz podatke o dugoročnoj sigurnosti primjene do 5 godina. Nuspojave zabilježene u dojenčadi, djece i adolescenata bile su usporedive po prirodi i učestalosti s onima opaženima u odrasloj populaciji. Najčešće uočene nuspojave bile su reakcije na mjestu primjene.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Nema iskustva s predoziranje Elidelom.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali dermatološki pripravci. Pripravci za dermatitis, isključujući kortikosteroide, ATK oznaka: D11AH02

#### Mehanizam djelovanja

Pimekrolimus je lipofilni protuupalni askomicinski derivat makrolaktama i selektivni inhibitor stvaranja i oslobađanja pro-upalnih citokina iz stanice.

Pimekrolimus se s visokim afinitetom veže na makrofilin-12 i inhibira kalcineurin fosfatazu ovisnu o kalciju. Posljedično, blokira sintezu upalnih citokina u T-stanicama.

#### Farmakodinamički učinci

Pimekrolimus iskazuje snažnu protuupalnu aktivnost u životinjskih modela upale kože nakon lokalne i sistemske primjene. U svinjskom modelu alergijskog kontaktnog dermatitisa, lokalno primijenjeni pimekrolimus jednako je djelotvoran kao i potentni kortikosteroidi. Za razliku od kortikosteroida, pimekrolimus ne uzrokuje atrofiju kože u svinja i ne utječe na Langerhansove stanice u mišjoj koži.

Pimekrolimus ne smanjuje primarni imunogeni odgovor niti utječe na limfne čvorove u miševa s alergijskim kontaktnim dermatitisom. Lokalno primijenjeni pimekrolimus prodire u ljudsku kožu slično kao i kortikosteroidi, no prolazi kroz nju mnogo slabije od kortikosteroida, što ukazuje na vrlo slabu sposobnost sistemske apsorpcije pimekrolimusa.

U zaključku, pimekrolimus ima specifični farmakološki profil za kožu koji se razlikuje od profila kortikosteroida.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Profil djelotvornosti i sigurnosti primjene Elidela ispitan je u kliničkim ispitivanjima faze II i III na više od 2000 bolesnika, uključujući dojenčad ( $\geq 3$  mjeseca), djecu, adolescente i odrasle. Više od 1500 tih bolesnika liječeno je Elidelom, dok je više od 500 bilo u kontrolnoj skupini, odnosno primalo ili ljekovitu podlogu Elidela i/ili lokalne kortikosteroide.

#### Kratkotrajno (akutno) liječenje:

*Djeca i adolescenti:* Provedena su dva klinička ispitivanja u trajanju od 6 tjedana, kontrolirana ljekovitom podlogom, koja su obuhvatila ukupno 403 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 17 godina. Bolesnici su koristili Elidel dvaput dnevno. Podaci dobiveni u oba ispitivanja su objedinjeni.

*Dojenčad:* Slično kliničko ispitivanje u trajanju od 6 tjedana provedeno je i u 186 bolesnika u dobi od 3 do 23 mjeseca.

U ta tri klinička ispitivanja u trajanju od 6 tjedana rezultati djelotvornosti na kraju ispitivanja su sljedeći:

Cilj ispitivanja	Kriterij	Djeca i adolescenti			Dojenčad		
		Elidel 1% (N=267)	Ljekovita podloga (N=136)	p-vrijednost	Elidel 1% (N=123)	Ljekovita podloga (N=63)	p-vrijednost
IGA*:	Izlječenje ili gotovo izlječenje <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*:	Poboljšanje <sup>2</sup>	59,9%	33%	Nije izračunata	68%	40%	Nije izračunata
Svrbež:	Odsutan ili blag	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Sveukupno (srednja vrijednost % promjene) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Glava/vrat	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001



	(srednja vrijednost % promjene) <sup>3</sup>						
--	--	--	--	--	--	--	--

\* Investigators Global Assessment (sveukupna procjena ispitivača)

° Eczema Area Severity Index (EASI): srednja vrijednost % promjene u kliničkim znakovima (eritem, infiltracija, ekskoriјacija, lihenifikacija) i površini tijela zahvaćenog bolešću

<sup>1</sup> p-vrijednost dobivena CMH-testom uz stratifikaciju prema centru

<sup>2</sup> Poboljšanje = IGA niži od onog na početku liječenja

<sup>3</sup> p-vrijednost temeljena na ANCOVA modelu vrijednosti EASI 43. dana, uz centar i liječenje kao faktore, a vrijednost EASI na početku liječenja (1. dan) kao kovariјablu;

Značajno ublažavanje svrbeža uočeno je u prvom tjednu liječenja u 44% djece i adolescenata te u 70% dojenčadi.

*Odrasli:* Elidel se pokazao manje učinkovitim od 0,1% betametazon-17-valerata u kratkotrajnom liječenju (3 tjedna) odraslih bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom.

### Dugotrajno liječenje

Provedena su dva dvostrukoslijepa klinička ispitivanja dugotrajnog liječenja atopijskog dermatitisa u 713 djece i adolescenata (2-17 godina) i 251 dojenčeta (3-23 mjeseca). Elidel je procjenjivan kao osnovna terapija.

Elidel se počeo primjenjivati pri prvoj pojavi znakova svrbeža i crvenila kako bi se spriječilo pogoršanje atopijskog dermatitisa. Samo u slučaju pogoršanja teške bolesti koju nije bilo moguće kontrolirati Elidelom uvelo se liječenje srednje potentnim lokalnim kortikosteroidima. Ako je uvedena kortikosteroidna terapija zbog pogoršanja bolesti, primjena Elidela je bila prekinuta. Kontrolna skupina je primala ljekovitu podlogu Elidela kako bi se osiguralo slijepo provođenje ispitivanja.

Oba su klinička ispitivanja pokazala značajno smanjenje pojavnosti pogoršanja bolesti ( $p < 0,001$ ) u korist liječenja pimekrolimus 1% kremom; liječenje pimekrolimus 1% kremom je pokazalo bolju djelotvornost prema svim sekundarnim pokazateljima (Površina ekcema kao indeks težine bolesti (engl. *Eczema Area Severity Index*), Sveukupna procjena ispitivača (engl. *Investigators Global Assessment*), Ispitanikova procjena (engl. *subject assessment*)); svrbež je stavljen pod nadzor unutar tjedan dana liječenja pimekrolimus 1% kremom. Više bolesnika liječenih pimekrolimus 1% kremom završilo je 6 mjeseci terapije [djeca (61% Elidel vs. 34% kontrola), dojenčad (70% Elidel vs. 33% kontrola)] i 12 mjeseci terapije [djeca (51% Elidel vs. 28% kontrola), dojenčad (57% Elidel vs. 28% kontrola)] bez pogoršanja bolesti.

Elidel je smanjio potrebu za primjenom lokalnih kortikosteroida: više bolesnika liječenih pimekrolimus 1% kremom nije primjenjivalo kortikosteroide tijekom 12 mjeseci terapije [djeca (57% Elidel vs. 32% kontrola), dojenčad (64% Elidel vs. 35% kontrola)]. Djelotvornost pimekrolimus 1% kreme održala se tijekom vremena.

Dvostrukoslijepo, randomizirano kliničko ispitivanje sličnog dizajna u trajanju od 6 mjeseci, s paralelnim skupinama, kontrolirano ljekovitom podlogom, provedeno je i u 192 odrasla bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom. Lokalni su kortikosteroidi primjenjivani  $14,2 \pm 24,2\%$  dana tijekom 24-tjednog perioda liječenja u Elidel skupini, a  $37,2 \pm 34,6\%$  dana u kontrolnoj skupini ( $p < 0,001$ ). Ukupno 50,0% bolesnika liječenih pimekrolimus 1% kremom nije imalo nikakvo pogoršanje bolesti, u usporedbi s 24,0% bolesnika randomiziranih u kontrolnu skupinu.

Provedeno je jednogodišnje, dvostrukoslijepo kliničko ispitivanje u odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom kako bi se Elidel usporedio s 0,1% triamcinolonacetamid kremom (za trup i ekstremitete) + 1% hidrokortizonacetat kremom (za lice, vrat i intertriginozna područja). I pimekrolimus 1% krema i lokalni kortikosteroidi korišteni su bez ograničenja. Polovica bolesnika iz kontrolne skupine primala je lokalne kortikosteroide više od 95% dana tijekom kojih je ispitivanje trajalo. Pimekrolimus 1% krema se u dugotrajnom liječenju (52 tjedna) odraslih s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom

pokazala slabije djelotvorna od 0,1% triamcinolonacetamid kreme (za trup i ekstremitete) + 1% hidrokortizonacetat kreme (za lice, vrat i intertriginozna područja).

#### Dugoročna sigurnost

Provedeno je randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom, u trajanju od 5 godina, koje je uključivalo 2418 dojenčadi u dobi od 3 do 12 mjeseci (u trenutku uključivanja u ispitivanje) s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom. Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti sigurnost primjene procjenom štetnih događaja (engl. *adverse events, AE*) i učinaka liječenja na razvoj imunskog sustava i brzinu rasta. Dojenčad je bila randomizirana na Elidel (n=1205; uz kratkotrajnu primjenu lokalnih kortikosteroida kod pogoršanja bolesti) ili nisko/srednje potentne lokalne kortikosteroide (n=1213).

U ispitanika koji su na početku ispitivanja bili u dobi od 3 do 12 mjeseci i s blagim do umjerenim atopijskim dermatitisom, podnošljivost Elidel kreme je bila dobra. Profil i učestalost nuspojava bili su slični u obje skupine. Nisu uočena odstupanja u razvoju općeg imunskog sustava, u ispitanika s atopijskim dermatitisom u obje ispitivane grupe je uočen uobičajen razvoj imunskog odgovora, a ispitanici su razvili učinkovit imunski odgovor na antigene cjepiva. Nije bilo vidljive razlike u brzini rasta.

#### Posebna klinička ispitivanja

Ispitivanja podnošljivosti su pokazala da Elidel ne izaziva kontaktnu preosjetljivost, fototoksičnost ni fotoosjetljivost, a nije uočena ni kumulativna nadražljivost.

Atrofogeni potencijal Elidela u ljudi provjeren je u usporedbi sa srednje potentnim i vrlo potentnim lokalnim kortikosteroidima (0,1% betametazon-17-valerat krema, 0,1% triamcinolonacetamid krema) i ljekovitom podlogom u šesnaest zdravih dobrovoljaca liječenih 4 tjedna. Oba lokalna kortikosteroide su izazvala značajno smanjenje debljine kože mjereno ehografijom, u usporedbi s pimekrolimus 1% kremom i ljekovitom podlogom koji nisu izazvali smanjenje debljine kože.

#### Pedijatrijska populacija

Rezultati relevantnih ispitivanja kod novorođenčadi, djece i adolescenata navedeni su gore u dijelu 5.1.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija kod odraslih

Sistemska izloženost pimekrolimusu ispitana je u 12 odraslih osoba s atopijskim dermatitisom liječenih Elidelom dvaput dnevno tijekom 3 tjedna. Površina tijela (engl. *body surface area, BSA*) zahvaćena bolešću iznosila je 15-59%. U 77,5% slučajeva koncentracija pimekrolimusa u krvi bila je niža od 0,5 ng/ml, a u 99,8% od ukupnog broja uzoraka bila je niža od 1 ng/ml. Najviša koncentracija pimekrolimusa u krvi izmjerena u jednog bolesnika iznosila je 1,4 ng/ml.

U 40 odraslih bolesnika liječenih Elidelom do godine dana, u kojih je BSA zahvaćena bolešću iznosila 14-62% na početku liječenja, u 98% slučajeva je koncentracija pimekrolimusa u krvi bila manja od 0,5 ng/ml. Najviša koncentracija u krvi od 0,8 ng/ml izmjerena je u samo dva bolesnika i to u 6. tjednu liječenja. Tijekom 12 mjeseci liječenja, koncentracije u krvi se ni u jednog bolesnika nisu s vremenom povećavale. U 8 odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom, u kojih se AUC mogao odrediti, vrijednosti AUC<sub>(0-12h)</sub> kretale su se u rasponu od 2,5 do 11,4 ng h/ml.

#### Apsorpcija kod djece

Sistemska izloženost pimekrolimusu ispitana je u 58 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 14 godina od čega 41 dijete mlađe od 2 godine. BSA zahvaćena bolešću iznosila je 10-92%. Elidel se primjenjivao dvaput dnevno tijekom 3 tjedna, a petero djece (8.6%) je liječeno do godine dana po načelu primjene "prema potrebi" od čega 2 djece u dobi  $\geq 3$  do  $\leq 6$  mjeseca i 3 djece u dobi  $> 6$  do  $\leq 12$  mjeseci.

Koncentracije pimekrolimusa u krvi bile su dosljedno niske, bez obzira na veličinu liječenih lezija ili trajanje liječenja. Kretale su se u sličnom rasponu izmjerenom u odraslih bolesnika. U otprilike 67%



slučajeva koncentracija pimekrolimusa u krvi bila je niža od 0,5 ng/ml, a u 93% od ukupnog broja uzoraka bila je niža od 2.0 ng/ml u dojenčadi (u dobi od 3 do 23 mjeseca).

U petero djece liječene tijekom godine dana od kojih je 2 djece bilo u dobi  $\geq 3$  do  $\leq 6$  mjeseci i troje djece u dobi  $>6$  do  $\leq 12$  mjeseci, koncentracije u krvi bile su dosljedno niske (najviša koncentracija u krvi jednog bolesnika iznosila je 1,94 ng/ml u jednom uzorku djeteta u dobi  $\geq 3$  do  $\leq 6$  mjeseci). Tijekom 12 mjeseci liječenja koncentracije u krvi se ni u jednog bolesnika nisu s vremenom povećavale.

U dobnoj skupini  $\geq 3$  do  $\leq 6$  mjeseci, 31% uzoraka krvi bilo je koncentracija nižih od 0.5 ng/ml, a 90% uzoraka s koncentracijama nižim od 2.0 ng/ml. U ovoj dobnoj skupini najviša koncentracija pimekrolimusa u krvi, 4.14 ng/ml, izmjerena je u jednog ispitanika, a smatra se da je uzorak bio kontaminiran tijekom venepunkcije.

U dobnoj skupini  $>6$  do  $\leq 12$  mjeseci, 66% uzoraka krvi bilo je koncentracija nižih od 0.5 ng/ml, a 90% uzoraka s koncentracijama nižim od 2.0 ng/ml. Najviša koncentracija pimekrolimusa u krvi ispitanika ove dobne skupine bila je 2.6 ng/ml.

U dobnoj skupini  $>12$  do  $< 24$  mjeseci, 80% uzoraka krvi bilo je koncentracija nižih od 0.5 ng/ml, a 97 % uzoraka s koncentracijama nižim od 2.0 ng/ml. Najviša koncentracija pimekrolimusa u krvi ispitanika ove dobne skupine bila je 2.0 ng/ml.

U 8 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 14 godina,  $AUC_{(0-12h)}$  se kretao u rasponu od 5,4 do 18,8 ng h/ml. Raspon  $AUC$  vrijednosti uočen u bolesnika s  $<40\%$  BSA zahvaćene bolešću na početku liječenja bio je usporediv s onim u bolesnika s  $\geq 40\%$  BSA.

U djece i adolescenata (dob od 2 do 14 godina) najviša koncentracija u krvi izmjerena u jednog bolesnika iznosila je 2.0 ng/ml.

U djece i adolescenata (od 2 do 14 godina) 68% uzoraka krvi bilo je koncentracija nižih od 0,5 ng/ml, a 99% svih uzoraka bilo je ispod 2.0 ng/ml.

Maksimalna površina tijela na koju se primjenjivao lijek iznosila je 92% u ispitivanjima kliničke farmakologije, a do 100% u kliničkim ispitivanjima faze III.

#### Raspodjela

U skladu s njegovom selektivnošću za kožu, razine pimekrolimusa u krvi vrlo su niske nakon lokalne primjene. Stoga se metabolizam pimekrolimusa nakon lokalne primjene ne može odrediti.

*In vitro* ispitivanja vezanja na bjelančevine plazme su pokazala da se 99,6% pimekrolimusa u plazmi veže na bjelančevine. Većinska frakcija pimekrolimusa u plazmi se veže na različite lipoproteine.

#### Biotransformacija

Nakon jednokratne oralne primjene radiološki označenog pimekrolimusa u zdravih ispitanika, nepromijenjeni pimekrolimus bio je glavna komponenta povezana s djelatnom tvari u krvi, a uočeni su i brojni slabo zastupljeni metaboliti umjerene polarности koji su vjerojatno bili proizvodi O-demetilacije i oksigenacije.

*In vitro* nije uočeno da se pimekrolimus metabolizira u ljudskoj koži.

#### Eliminacija

Radioaktivnost povezana s djelatnom tvari uglavnom se izlučivala putem stolice (78,4%), a samo je malen dio (2,5%) nađen u mokraći. Srednja vrijednost ukupnog povrata radioaktivnosti iznosila je 80,9%. Osnovni spoj u mokraći nije nađen, a manje od 1% radioaktivnosti u stolici pripadalo je nepromijenjenom pimekrolimusu.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Bioraspoloživost pimekrolimusa u mini-svinja nakon jednokratne dermalne doze (primijenjene tijekom 22 sata pod poluokluzijom) iznosila je 0,03%. Količina materijala povezanog s djelatnom tvari u koži na mjestu primjene (gotovo isključivo pimekrolimus u nepromijenjenu obliku) ostala je gotovo nepromijenjena tijekom 10 dana.

Konvencionalna ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti i kancerogenosti pri oralnoj primjeni doza kod kojih je izloženost lijeku bila znatno veća od one u ljudi, uočeni su učinci čiji je klinički značaj zanemariv. Pimekrolimus nije pokazao genotoksični, antigeni, fototoksični, fotoalergijski ni fotokarcinogeni potencijal. Pri dermalnoj primjeni u ispitivanjima embrionalnog/fetalnog razvoja u štakora i kunića i ispitivanjima karcinogenosti u miševa i štakora dobiveni su negativni rezultati.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza nakon oralne primjene 10 ili 40 mg/kg/dan (= 20 do 60 puta više od maksimalne izloženosti u čovjeka nakon dermalne primjene) uočeni su učinci na reproduktivne organe i mijenjanje funkcije spolnih hormona u mužjaka i ženki štakora. To se odražava i u rezultatima ispitivanja plodnosti. Razina pri kojoj se ne uočava štetan učinak (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) na plodnost u ženki iznosila je 10 mg/kg/dan (= 20 puta više od maksimalne izloženosti u čovjeka nakon dermalne primjene). U ispitivanju embriotoksičnosti oralnih doza u kunića, viši stupanj resorpcije, povezan s majčinskom toksičnošću, uočen je pri dozi od 20 mg/kg/dan (= 7 puta više od maksimalne izloženosti u čovjeka nakon dermalne primjene); srednji broj živih fetusa nije se promijenio.

U ispitivanju toksičnosti oralnih doza u majmuna u trajanju od 39 tjedana uočen je o dozi ovisan porast incidencije limfoma pri svim dozama. U nekoliko su životinja nakon prestanka doziranja uočeni znaci ublažavanja i/ili barem djelomične reverzibilnosti učinaka. Budući da se NOAEL nije mogao odrediti, ne može se procijeniti ni sigurnosna granica između nekarcinogene koncentracije u majmuna i izloženosti u bolesnika. Sistemska izloženost pri LOAEL od 15 mg/kg/dan bila je 31 puta viša od maksimalne izloženosti uočene u čovjeka (pedijatrijski bolesnik). Rizik za ljude ne može se potpuno isključiti, jer nije poznato da li pimekrolimus krema pri dugotrajnoj primjeni može izazvati lokalnu imunosupresiju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Trigliceridi, srednje duljine lanca  
Oleilni alkohol  
Propilenglikol  
Stearilni alkohol  
Cetilni alkohol  
Monogliceridi i digliceridi  
Natrijev cetostearilsulfat  
Benzilni alkohol  
Citratna kiselina, bezvodna  
Natrijev hidroksid  
Voda, pročišćena

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja spremnika: 12 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25° C. Ne zamrzavati.

**6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijska tuba s fenol-epoksi zaštitnim unutarnjim slojem laka i polipropilenskim zatvaračem s navojem.

Tuba s 30 g.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Koranska 2  
10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-820593463

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12.11.2004.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. kolovoza 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

28. ožujka 2023.