

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Елидел 10 mg/g крем
Elidel 10 mg/g cream

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1g от крема съдържа 10 mg пимекролимус (*pimecrolimus*).

Помощни вещества с известно действие

10 mg бензилов алкохол в 1 g крем.

50 mg пропиленгликол (E 1520) в 1 g крем.

Цетилов алкохол

Стеарилов алкохол

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Крем

Белезникав и хомогенен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Елидел е показан за пациенти с лека до умерена форма на atopичен дерматит (екзема) на възраст над 3 месеца, при които е нежелателно или невъзможно лечение с кортикостероиди за локално приложение. Това може да включва:

- непоносимост към кортикостероиди за локално приложение
- липса на ефект при употребата на кортикостероиди за локално приложение
- употреба по лицето и врата, където продължителното периодично лечение с кортикостероиди за локална употреба може да бъде неподходящо

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Елидел трябва да се предписва от лекари, които имат опит във външното лечение на atopичен дерматит.

Елидел може да се използва при краткосрочно лечение на симптомите на atopична екзема и периодично при продължително лечение за предотвратяване на обострания.

Лечението с Елидел трябва да започне при появата на първите признаци и симптоми на atopичен дерматит. Елидел трябва да се прилага само на места засегнати от atopичния дерматит. Елидел

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № 25030658	
Разрешение №	
BG/MA/MP - 56708	17.11.2021
Одобрение № 2011-0111	29-02-2024



трябва да се прилага за възможно най-краткия период по време на заболяването. Пациентът или лекуващият трябва да прекратят лечението, когато изчезнат симптомите на заболяването. Лечението трябва да бъде периодично, краткосрочно и да не бъде непрекъснато. Данните от клиничните изследвания са в подкрепа на периодичното третиране с Елидел в продължение до 12 месеца.

Ако след 6 седмици не настъпи подобрене или заболяването се изостри, третирането с Елидел трябва да се прекрати и да се обсъдят други лечебни средства.

Възрастни

Два пъти дневно нанасяйте тънък слой от Елидел върху засегнатата кожа, като втривате внимателно цялото количество. Трябва да се третират всички засегнати участъци от кожата, до настъпването на изчистване, когато лечението трябва да се прекрати.

Елидел може да се нанася върху всички участъци от кожата, включително кожата на главата и лицето, шията и интертригинозните области, с изключение на лигавиците. Елидел не трябва да се прилага под оклузивни превръзки (вж. точка 4.4).

В рамките на продължителното лечение на атопичния дерматит (екзема), употребата на Елидел трябва да започне при първата поява на симптоматика, характерна за атопичния дерматит, за да се предотврати обостряне на заболяването. Елидел трябва да се прилага два пъти дневно. Емолиенти могат да се прилагат веднага след употребата на Елидел.

Педиатрична популация

За кърмачета (от 3 до 23 месеца), деца (от 2 до 11 години) и юноши (от 12 до 17 години) препоръките за дозиране и методите за прилагане са същите, като при възрастни.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти над 65-годишна възраст рядко се наблюдава атопичен дерматит (екзема). Клиничните проучвания с Елидел не включват достатъчен брой болни в тази възрастова група, за да се определи дали те отговарят по различен начин в сравнение с по-младите пациенти.

Начин на приложение

Елидел трябва да се нанася като тънък слой на засегнатите места два пъти дневно.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към пимекролимус, други макролактами, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

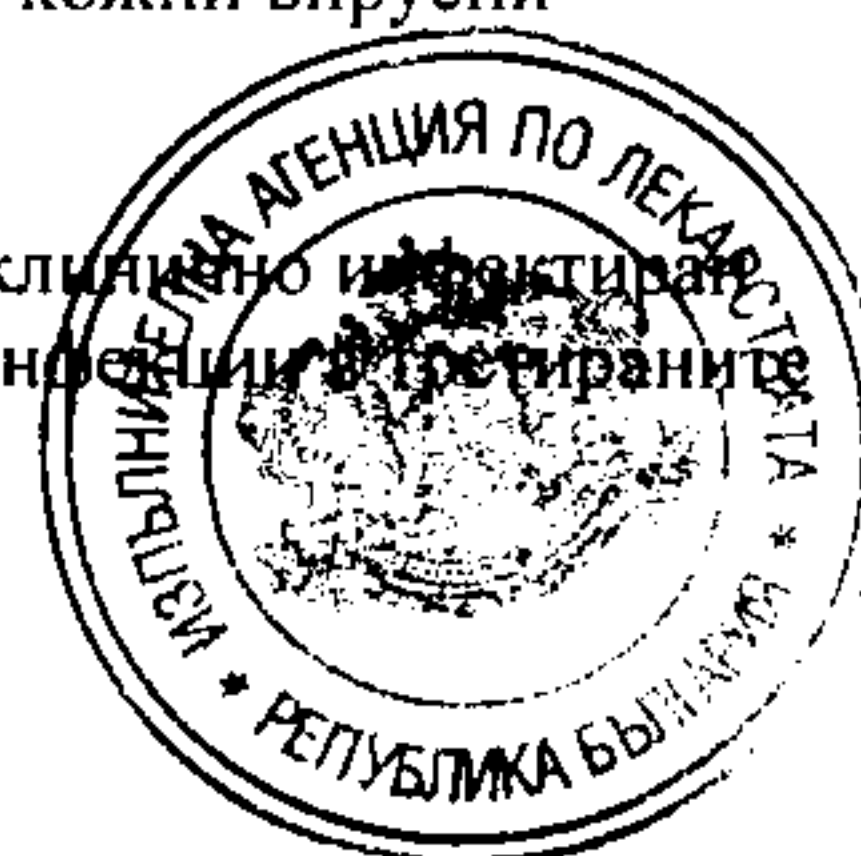
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Елидел крем не трябва да се употребява при пациенти с наследствена или придобита имунонедостатъчност или при пациенти, чието лечение води до имуносупресия.

Не е известен ефектът върху локалния имуноен отговор на кожата и честотата на кожни злокачествени образувания след продължителна употреба. Елидел не трябва да се нанася върху кожни участъци с потенциален риск от злокачествени образувания или лезии.

Елидел не бива да се нанася върху участъци от кожата, засегнати от остри кожни вирусни инфекции (херпес симплекс, варицела).

Не е изследвана ефикасността и безопасността на Елидел при лечение на клинично инфектиран атопичен дерматит. Преди започване на лечението с Елидел клиничните инфекции в третираните участъци трябва да се изчистят.



Тъй като пациентите с atopичен дерматит са предразположени към повърхностни кожни инфекции, включително херпетична екзема (варицелоподобен обрив на Kaposi), лечението с Елидел може да увеличи риска от кожна вирусна инфекция с херпес симплекс или от херпетична екзема (проявяваща се като бързо разпространяващи се везикуларни и ерозивни лезии). При наличие на кожна инфекция с херпес симплекс лечението с Елидел на мястото на инфекцията трябва да се прекрати, докато тя не бъде излекувана напълно.

При пациенти с тежък atopичен дерматит може да има повишен риск от кожни бактериални инфекции (импетиго) по време на лечението с Елидел.

Употребата на Елидел може да причини леки, бързопреходни реакции на мястото на прилагането като чувство на затопляне и/или чувство на парене. (вж. точка 4.8) Ако реакцията на мястото на приложение е сериозна, следва да се преоцени ползата от по-нататъшно лечение.

Внимателно трябва да се избягва контакт с очите и лигавиците. При случайно прилагане в тези области кремът изцяло трябва да се отстрани чрез избърсване и/или промиване с вода.

Лекарят трябва да посъветва пациентите да вземат подходящи мерки за предпазване от слънчева светлина, като например минимално време на излагане, използване на продукти, създаващи защитен екран и подходящо облекло (вж. точка 4.5).

Елидел съдържа активното вещество пимекролимус, калциневринов инхибитор. При пациенти с трансплантация, продължителната системна експозиция на интензивна имunosупресия, последвана от системно приемане на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск за развитие на лимфоми и злокачествени кожни образувания.

При пациенти използващи пимекролимус крем са докладвани случаи на злокачествени образувания, включително кожни и други видове лимфоми, както и рак на кожата (вж. точка 4.8). Все пак, при пациенти с atopичен дерматит, лекувани с Елидел не са открити значителни нива на пимекролимус в кръвта.

В клинични проучвания са били докладвани 14/1 544 (0,9%) случая на лимфаденопатия при употреба на Елидел 1mg/g крем (вж. точка 4.8). Тези случаи на лимфаденопатия обикновено са били свързани с инфекции и са отзвучавали след подходящо антибиотично лечение. Мнозинството от тези 14 случая, или са имали ясна етиология, или са отзвучали. При пациентите, които получават Елидел 1 mg/g крем и развият лимфаденопатия, трябва да се изследва етиологията. При липса на ясна етиология за лимфаденопатия, или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза, терапията с Елидел 1mg/g крем трябва да се преустанови. Пациентите, които развият лимфаденопатия, трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури излекуване на лимфаденопатията.

Популация с потенциално висок риск от системна експозиция

Елидел не е изследван при пациенти със синдром на Netherton. Поради потенциален риск от увеличена абсорбция на пимекролимус, употребата на Елидел не се препоръчва при пациенти със синдром на Netherton.

Тъй като безопасността на Елидел не е установена при болни с еритродермия, не се препоръчва прилагането на продукта при тази група пациенти.

Прилагането на Елидел под оклузивни превръзки не е изследвано при пациенти. Оклузивните превръзки не се препоръчват.



Системните концентрации може да са по-високи при пациенти с тежко възпалена и/или наранена кожа.

Elidel съдържа цетилов алкохол и стеарилов алкохол, които могат да причинят местни кожни реакции (напр. контактен дерматит). Освен това Elidel съдържа и 10 mg бензилов алкохол на 1 g крем, който може да причини алергични реакции и леко локално дразнене. Elidel съдържа също 50 mg пропилен гликол (E 1520), на 1 g крем, който може да причини дразнене на кожата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциалните взаимодействия между Елидел и други лекарствени продукти не са проучвани системно. Пимекролимус се разгражда изключително от CYP 450 3A4. Като се има предвид минималната степен на абсорбция, не се предполага възникване на взаимодействие между Елидел и лекарствата за системно приложение (вж. точка 5.2).

Настоящите данни показват, че Елидел може да се използва едновременно с антибиотици, антихистаминови средства и кортикостероиди (перорални/назални/инхалационни).

Като се има предвид минималната степен на абсорбция, малко вероятно е възникването на потенциално системно взаимодействие с ваксини. Ето защо, при пациенти с изразени оплаквания се препоръчва ваксинирането да става в интервалите между лечението.

В 5-годишно проучване при кърмачета на възраст от 3 месеца до по-малко от 12 месеца при записване с лек до умерен атопичен дерматит, които са лекувани с крем Elidel или TCS, показват нормално изработване на имунния отговор и развиват ефективна имунизация срещу антигени на ваксината. (вижте раздел 5.1).

Няма опит от едновременното прилагане на имunosупресивни продукти срещу атопична екзема като UVB, UVA, PUVA, азатиоприн и циклоспорин А.

Елидел няма потенциално фотокарциногенно действие при животни (вж. точка 5.3). Въпреки това, тъй като ефектите при хора не са известни, прекаленото излагане на кожата на ултравиолетова светлина, включително от солариум, както и терапия с PUVA, UVA, или UVB по време на лечението с Елидел трябва да се избягват.

При пациенти, които използват пимекролимус крем скоро след прием на алкохол са наблюдавани редки случаи на зачервяване, обрив, парене, сърбеж или подуване (вж. точка 4.8).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни за употребата на Елидел при бременни. Проучванията на кожното прилагане при животни не установяват директен или индиректен вреден ефект по отношение на ембрионалното/фетално развитие. Проучванията на перорално приложение при животни показват токсичност по отношение на размножителните функции. (вж. точка 5.3). Като се има предвид минималната степен на абсорбция на пимекролимус при локално приложение на Елидел (вж. точка 5.2.), потенциалният риск при хора се счита за ограничен. Все пак, Елидел не следва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не са провеждани проучвания върху животни за екскреция в кърмата след локално прилагане на Елидел, Не са изследвани ефектите му и при жени-кърмачки. Не се знае, дали след локално приложение, пимекролимус се екскретира с кърмата.



Като се има предвид, обаче, минималната степен на абсорбция на пимекролимус след локално приложение на Елидел, (вж. точка 5.2), потенциалният риск при хора се счита за незначителен. Изисква се повишено внимание при прилагането на Елидел на жени-кърмачки.

Употребата на Елидел от жени-кърмачки се допуска, но Елидел не трябва да се нанася върху гърдите, за да се избегне евентуално неволен перорален прием от кърмачето.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на пимекролимус върху фертилитета на мъжа или жената (вижте т.5.3 Предклинични данни за безопасност).

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Елидел не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

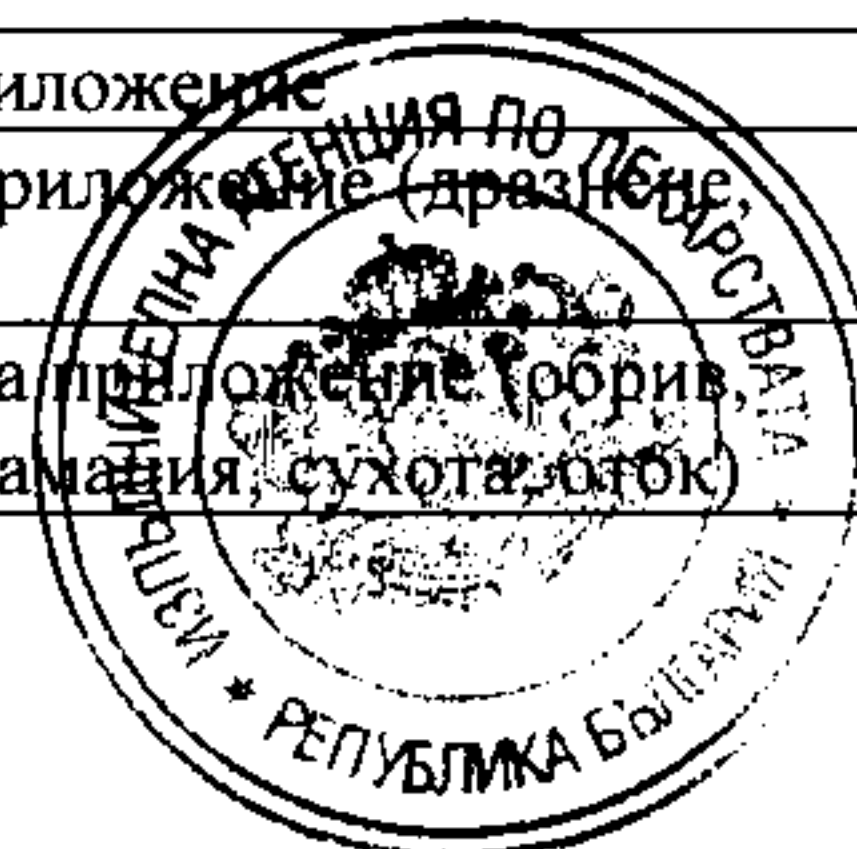
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани ефекти са реакции на мястото на прилагане, наблюдавани при около 19% от болните, лекувани с Елидел, както и при 16% от болните в контролните групи. Тези реакции, обикновено възникващи в началото на лечението, са леки до умерени и краткотрайни.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с честотата, посочена по-долу по време на клинични изпитвания с пимекролимус крем 1% и при спонтанно съобщаване.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, първо най-честите, съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $<1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации	
Нечести	молускум контагиозум
Нарушения на имунната система	
Много редки	анафилактични реакции, включително тежки форми
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки	алкохолна непоносимост (в повечето случаи зачервяване, обрив, парене, сърбеж или подуване скоро след прием на алкохол)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	кожни инфекции (фоликулит)
Нечести	фурункул, импетиго, херпес симплекс, херпес зостер, дерматит, причинен от херпес симплекс (екзема херпетикум), кожен папилом и влошаване на състоянието
Редки	алергични реакции (напр. обрив, уртикария, ангиоедем), нарушение в оцветяването на кожата (напр. хипопигментация, хиперпигментация)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	парене на мястото на приложение
Чести	реакции на мястото на приложение (дръзнене, сърбеж и зачервяване)
Нечести	нарушения на мястото на приложение (обрив, болка, парестезия, десквамация, сухота, оток)



Постмаркетингови проучвания: при пациенти използващи пимекролимус крем, са докладвани случаи на злокачествени образувания, включително кожни и други видове лимфоми, рак на кожата (вж. точка 4.4).

При постмаркетингови съобщения и по време на клинични проучвания са докладвани случаи на лимфаденопатия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка с лечението с Елидел (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Базата данни за клинична безопасност на деца на възраст 3 месеца и повече, лекувани с пимекролимус 1% крем, е обширна с налични дългосрочни данни за безопасност до 5 години. Профилите на безопасност при кърмачета, деца и юноши са сравними по характер и честота на наблюдаваните нежелани събития. Най-честите наблюдавани нежелани реакции са реакции на мястото на приложение.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на Елидел.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други дерматологични препарати. Агенти за дерматит, с изключение на кортикостероиди. АТС код: D11AH02

Механизъм на действие

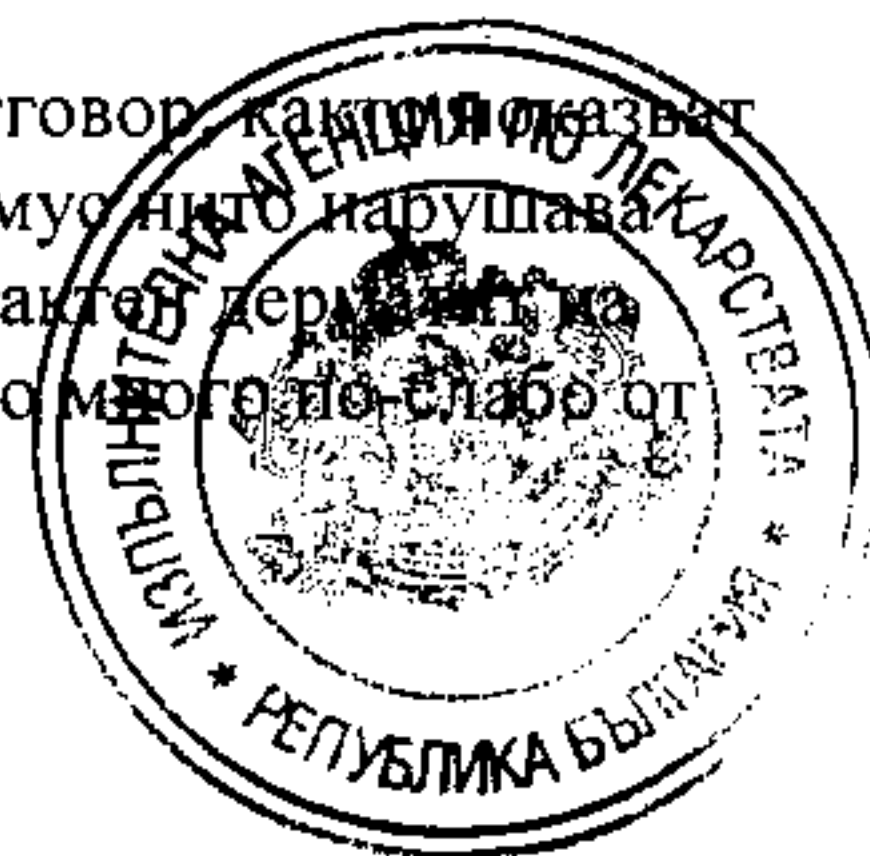
Пимекролимус е липофилно противовъзпалително производно на аскомицин макролактам и клетъчно-селективен инхибитор на образуването и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Пимекролимус свързва с висок афинитет към макрофилин-12 и инхибира калций-зависимата фосфатаза калциневрин. В резултат на това, той блокира синтеза на възпалителни цитокини в Т клетките.

Фармакодинамични ефекти

Върху животински модел на кожно възпаление пимекролимус проявява мощна противовъзпалителна активност след локално или системно приложение. Върху модел на алергичен контактен дерматит при прасе локално приложеният пимекролимус проявява ефект, равностоеен на ефекта на мощните кортикостероиди. За разлика от кортикостероидите, пимекролимус не причинява кожна атрофия при прасета и не засяга Лангерхансовите клетки в кожата на мишки.

Пимекролимус има слаба способност за повлияване на системния имунен отговор, както и оказват стандартните модели на системна имunosупресия. Нещо повече, пимекролимус нито нарушава първичния имунен отговор, нито засяга лимфните възли при алергичен контактен дерматит на мишки. Локално приложеният пимекролимус прониква по подобен начин, но много по-слабо от



кортикостероидите през човешка кожа, което означава, че пимекролимус има много по-нисък потенциал за системна абсорбция.

В заключение, пимекролимус притежава кожно-селективен фармакологичен профил различен от кортикостероидите.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Елидел са изследвани върху повече от 2000 пациенти, включително кърмачета (≥ 3 месеца), деца, юноши и възрастни, включени в проучвания от II и III фаза. Над 1500 от тези пациенти са лекувани с Елидел и над 500 – с контролен препарат, т.е носител без активните съставки на Елидел и/или кортикостероиди за локално приложение.

Краткосрочно (в острата фаза) лечение

Деца и юноши: Проведени са две шестседмични, контролирани (с добавките на медикамента) проучвания, включващи общо 403 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Болните са третирани два пъти дневно с Елидел. Данните от двете проучвания се са обобщени.

Кърмачета: Подобно шестседмично проучване е проведено сред 186 пациенти на възраст 3 – 23 месеца.

Крайните резултати за ефективност от тези три 6-седмични проучвания са следните:

Краен резултат	Показател	Деца и юноши			Кърмачета		
		Елидел 1 mg/g (N=267)	Носител (N=136)	p-стойност	Елидел 1 mg/g (N=123)	Носител (N=63)	p-стойност
IGA*:	Оздравели или почти оздравели ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Подобрение ²	59,9%	33%	Не е изчислено	68%	40%	Не е изчислено
Пруритус:	Липсващ или лек	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Общо (среден % на промяна) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Глава/шия (среден % на промяна) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* IGA – цялостна оценка на изследователите

° EASI – индекс за оценка тежестта на екземата: среден процент на промяна на клиничните симптоми (еритема, инфилтрация, ексориация, лихенификация) и обхванатата телесна площ

¹ p-стойност – основава се на CMH – теста, възприет от изследователския център

² Подобрение – по-нисък IGA от изходния

³ p-стойност, основава се на модела ANCOVA на EASI на 43-ия (последен ден), като се имат предвид изследователският център и лечението като изходни фактори (ден 1) на EASI като ковариант;

Значително подобрение по отношение на сърбежа е наблюдавано през първата седмица от лечението при 44% от децата и юношите и при 70% от кърмачетата.

Възрастни: Елидел е по-малко ефективен от 0.1% бетаметазон-17-валерат при краткосрочно лечение 3 седмици на възрастни пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит.

Продължително лечение

Извършени са две двойно-слепи проучвания върху продължително лечение на атопичен дерматит при 713 деца и юноши (2 – 17 годишна възраст) и 251 кърмачета (3 – 23 месечна възраст). Елидел е оценяван като първо и основно средство за лечение на атопичния дерматит.

Елидел е прилаган при поява на първите симптоми на сърбеж и зачервяване, с цел да се предотврати прогресирането на атопичния дерматит. Само в случаите на тежък пруритус.



неовладян от Елидел, е включвано локално лечение с умерено мощни кортикостероиди. При започване на кортикостероидна терапия за овладяване на пристъп, лечението с Елидел е прекратявано. Контролната група е получавала само носител, без активните съставки на Елидел, за да изпълни условието за сляпо проучване.

И двете проучвания показват статистически значимо намаление на честотата на пристъпите ($p < 0,001$) в полза на лечението с Елидел; Елидел има по-добър ефект според всички второстепенни показатели (EASI, IGA, субективна оценка); постигнат е контрол на сърбежа в рамките на една седмица с Елидел. Повече пациенти, лекувани с Елидел, не са получавали остър пристъп в рамките на 6 месеца (деца – 61% с Елидел срещу 34% контроли); кърмачета (70% с Елидел срещу 33% контроли), както и в продължение на 12 месеца (деца 51% с Елидел срещу 28% контроли), кърмачета (57% при групата на Елидел спрямо 28% за контролната група).

Елидел позволява да се избегнат кортикостероидите за местно приложение: повече пациенти от групата, лекувана с Елидел, не са ползвали кортикостероиди в течение на 12 месеца (деца – 57% с Елидел mg/g крем срещу 32% контроли), кърмачета (64% при Елидел спрямо 35% за контролната група). Ефектът от лечението с Елидел е траен.

Проведено е подобно 6-месечно рандомизирано двойно-сляпо проучване върху паралелни групи, контролирано с носител без активни съставки при 192 възрастни пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит. Локално кортикостероидно лечение е прилагано през $14,2 \pm 24,2\%$ от дните на 24-седмичния период на лечение в групата, лекувана с Елидел и през $37,2 \pm 34,6\%$ от дните в контролната група ($p < 0,001$). Общо 50% от пациентите, третирани с Елидел не получават нов пристъп, в сравнение с 24% от пациентите в случайно избраната контролна група.

Проведено е едногодишно двойно сляпо проучване при възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит, за да се сравни ефекта на Елидел и ефекта на 0.1% триамцинолон ацетонид крем (за тяло и крайници) плюс 1% хидрокортизон ацетат крем (за лице, шия и кожни гънки). Както Елидел, така и кортикостероидите с локално действие са използвани без ограничения. Половината от пациентите в контролната група получават локални кортикостероиди през над 95% от дните на лечението. Елидел оказва по-слаб ефект от 0.1% триамцинолон ацетонид крем (за тяло и крайници) плюс 1% хидрокортизон ацетат крем (за лице, шия и кожни гънки) при дългосрочно третиране (52 седмици) на възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит.

Продължителна безопасност

5-годишно, отворено, рандомизирано, активно контролирано проучване е проведено при 2418 бебета на възраст от 3 месеца до по-малко от 12 месеца при записване с лек до умерен атопичен дерматит (АД). Основната цел е да се сравни безопасността чрез оценка на нежеланите събития и ефектите от лечението върху развиващата се имунна система и скоростта на растеж.

Бebetата бяха рандомизирани на Elidel ($n = 1\ 205$; с краткосрочни TCS за обостряне на заболяването) или локални кортикостероиди с ниска/средна ефективност (TCS; $n = 1\ 213$). Elidel се понася добре при пациенти с лека до умерена форма на атопичен дерматит, които са на възраст от 3 до 12 месеца в началото на проучването. Профилът и честотата на нежеланите събития са сходни в двете групи на лечение. Не е наблюдавано увреждане на системните имунни оценки и субекти с атопичен дерматит, които са лекувани с Elidel или TCS, показват нормално съзряване на имунния отговор и развиват ефективна имунизация срещу антигени на ваксината. Нямаше видима разлика в скоростта на растеж.

Честота на приложение по-голяма от два пъти дневно не е проучвана.



Специални проучвания

Според проучванията за поносимост, Елидел не проявява контактно сенсibiliзиращ, фототоксичен или фотосензитивен потенциал. Проучванията не са показали кумулативен дразнещ ефект.

Направено е сравнение между атрофогенния потенциал на Елидел при хора с този на кортикостероиди за локално приложение с умерен и силен ефект (бетаметазон-17-валериат 0,1% крем, триамцинолон ацетонид 0,1% крем) и носител без активни съставки при 16 здрави доброволци, лекувани в продължение на 4 седмици. И двата локални кортикостероиди са причинили значително намаление на кожната дебелина, измерена ехографски, в сравнение с Елидел и носителя му, които не индуцират намаление на кожната дебелина.

Педиатрична популация

Резултати от съответни проучвания при кърмачета, деца и юноши са описани по-горе в т. 5.1.

5.2. Фармакокинетични свойства

Данни при хора

Абсорбция при възрастни

Проучено е системното излагане на пимекролимус при 12 възрастни пациенти с atopичен дерматит, лекувани с Елидел два пъти дневно в продължение на 3 седмици. Засегнатата телесна площ (ТП) при тези пациенти е била между 15 – 59%. В 77,5% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0,5 ng/ml, а в 99,8% от всички проби - под 1 ng/ml. Най-високата концентрация на пимекролимус в кръвта е била 1,4 ng/ml, измерена при един пациент.

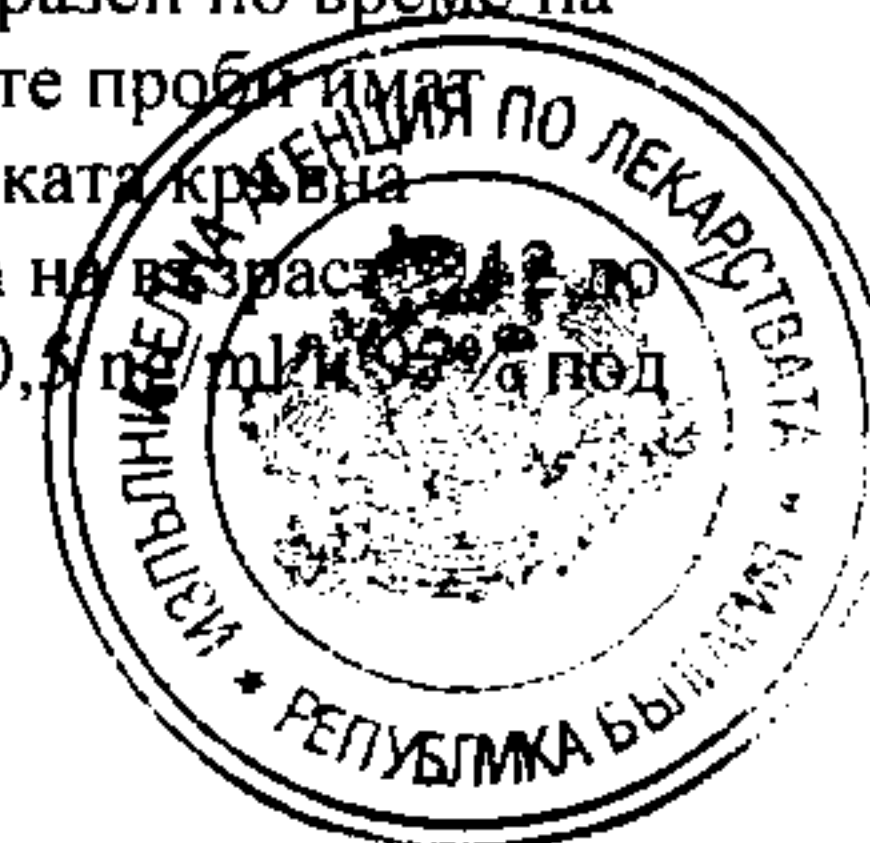
При 40 възрастни болни, лекувани в продължение до 1 година с Елидел и с изходни стойности на засегнатата ТП 14-62%, в 98% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0,5 ng/ml. Само при двама пациенти е била измерена максимална кръвна концентрация от 0,8 ng/ml на 6-тата седмица от започване на лечението. Не е наблюдавано увеличение на кръвната концентрация при нито един пациент през време на 12-месечното лечение. При 8 възрастни пациенти с atopичен дерматит, при които е било възможно количественото определяне на нивата на AUC, стойностите на AUC_(0-12 ч) са се движили между 2,5 и 11,4 ng h/ml.

Абсорбция при кърмачета, деца и юноши

Проучено е системното излагане на пимекролимус при 58 деца на възраст 3 месеца – 14 години, като от тях 41 са на възраст под 2 години. Засегнатата ТП варира от 10-92%. Тези деца са лекувани с Елидел два пъти дневно в продължение на 3 седмици. Пет (8,6%) от 58 пациента са лекувани до една година по схемата “тогава, когато е необходимо”, като 2 пациенти са на възраст ≥ 3 до ≤ 6 месеца и 3 пациенти на възраст > 6 до ≤ 12 месеца..

Кръвните концентрации на пимекролимус са били постоянно ниски, независимо от степента на третираните лезии или продължителността на лечението. Стойностите са близки на измерените при възрастни пациенти. В около 67% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0,5 ng/ml, а 93% от общия брой на пробите са показали стойности под 2 ng/ml при кърмачета (на възраст между 3 и 23 месеца).

Във възрастовата група ≥ 3 до ≤ 6 месеца, 31% от кръвните проби имат концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 90% под 2,0 ng/ml с най-високата кръвна концентрация от 4,14 ng/ml, измерена в проба от един пациент, за която има съмнения, че е била заразен по време на взимането на кръв. Във възрастовата група > 6 до ≤ 12 месеца 66% от кръвните проби имат концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 90% под 2,0 ng/ml с най-високата кръвна концентрация от 2,6 ng/ml, измерена в проба от един пациент. При кърмачета на възраст ≥ 3 до ≤ 6 месеца 80% от кръвните проби имат концентрации на пимекролимус под 0,5 ng/ml и 95% под



2,0 ng/ml. Максималната концентрация на пимекролимус в тази възрастова група е 2,0 ng/ml в една проба.

При 5-те деца, лекувани в продължение на 1 година, 2 от тях на възраст ≥ 3 до ≤ 6 месеца и 3 на възраст > 6 до ≤ 12 месеца, концентрациите в кръвта са постоянно ниски, като (максималната концентрация в кръвта е 1,94 ng/ml в една проба на 1 пациент на възраст ≥ 3 до ≤ 6 месеца). Не е имало повишаване на концентрацията в кръвта с течение на времето при нито един пациент през 12-те месеца на лечение.

При деца и юноши (от 2 до 14 години) 68% от кръвните концентрации на пимекролимус са под 0,5 ng/ml и 99% от всички проби са под 2 ng/ml, като най-високата кръвна концентрация, измерена при един пациент, е 2,0 ng/ml.

При 8 деца на възраст 2-14 години, стойностите на $AUC_{(0-12\text{ ч})}$ са се движили между 5,4 и 18,8 ng/ml. Ширината на обхвата на AUC, наблюдаван при пациенти с изходни стойности на засегнатата ТП $< 40\%$ е сравнима с тази при болните със засегнатата ТП $> 40\%$.

Максималната третирана телесна площ при клинично-фармакологичните проучвания е била 92%, а при проучванията в III фаза – до 100%.

Разпределение

В съответствие със неговата кожна селективност, след локално приложение кръвната концентрация на пимекролимус е много ниска. Ето защо метаболизмът на пимекролимус не може да бъде определен след локално приложение.

Проучванията *in vitro* за протеинното свързване показват, че в 99,6% пимекролимус е свързан с плазмените протеини. По-голяма част от пимекролимус е свързан с различните плазмени лопопротеини.

Биотрансформация

След единична перорална доза на маркиран с радиоизотоп пимекролимус, приет от здрави доброволци, основният сходен на активната субстанция компонент в кръвта е непроменен пимекролимус. Установени са и много други, по-незначителни метаболити с умерена полярност, които вероятно са продукти на O-деметиране и окисляване.

Не е установен метаболизъм на пимекролимус в човешка кожа *in vitro*.

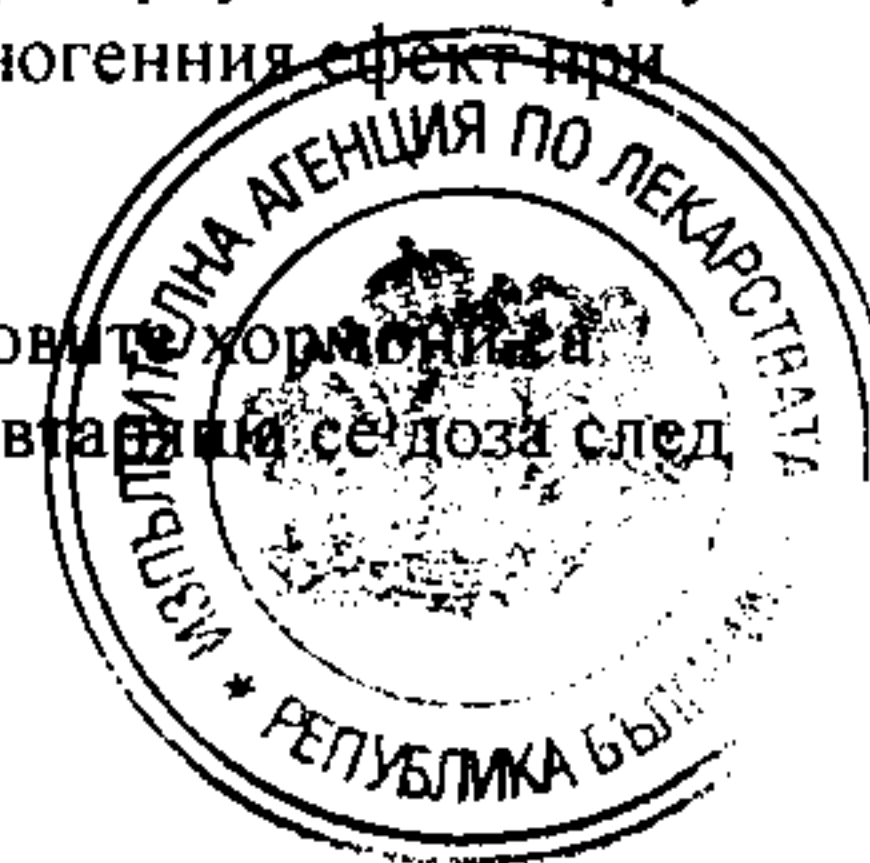
Елиминиране

След орално приложение свързаната с активната субстанция радиоактивност се отделя основно с изпражненията (78,4%) и само малка част (2,5%) се открива в урината. Общото средно възстановяване на радиоактивността е 80,9%. Изходното вещество не е открито в урината, а по-малко от 1% от радиоактивността в изпражненията е за сметка на непроменения пимекролимус.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обичайните изследвания за токсичност на повтарящата се доза, токсичност по отношение на репродуктивните функции и карциногенност при перорално приложение показват ефект само при дози, превишаващи в значителна степен прилаганите при лечението на хора, което прави този ефект клинично незначителен. Пимекролимус няма генотоксичен, антигенен, фототоксичен, фотоалергизиращ или фотокарциногенен потенциал. Кожното приложение при проучвания върху ембрионално/феталното развитие на плъхове и зайци и проучвания на карциногенния ефект при мишки и плъхове няма негативен ефект.

Въздействие върху размножителните органи и промяна на функциите на половите хормони са наблюдавани при мъжки и женски плъхове в проучвания за токсичност на повтаряща се доза след



перорално приложение на 10 – 40 mg/kg/ден (= 20 до 60 пъти максималната доза при хора след кожно приложение). Тези данни се потвърждават от проучванията на ефектите върху фертилността. Наблюдаваният NOAEL (праг на негативно въздействие) по отношение на женската плодовитост е 10 mg/kg/ден (=20 пъти максималната човешка доза при кожно приложение). Проучването за ембриотоксичност след перорално приложение при зайци показва висока степен на резорбция, предизвикваща токсичен ефект у майките при дози от 20 mg/kg/ден (=7 пъти максималната доза при хора след дермално приложение); при това средният брой живородени ембриони не се променя.

В хода на 39-седмично проучване за перорална токсичност при маймуни, се наблюдава дозозависимо увеличение на случаите на лимфоми при всички дози. При някои животни се наблюдават обратими ефекти и/или поне частична обратимост на ефектите при преустановяване на приема. Невъзможността да се определи NOAEL, изключва оценка за прага на безопасност между неканцерогенната концентрация при маймуните и експозицията при пациенти. Системната експозиция при NOAEL от 15 mg/kg/ден е била 31 пъти по-висока от максималната експозиция наблюдавана при хора (педиатрични пациенти). Рискът за хора не може да бъде напълно изключен, тъй като не е известен потенциала за местна имunosупресия при дългосрочна употреба на пимекрулимус крем.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Средноверижни триглицериди
Олеилов алкохол
Пропиленгликол (Е 1520)
Стеарилов алкохол
Цетилов алкохол
Моно- и диглицериди
Натриев цетостеарил сулфат
Бензилов алкохол
Безводна лимонена киселина
Натриев хидроксид
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

Туби от по 15 g, 30 g, 60 g и 100 g: 2 години.

Туба от по 5 g: 12 месеца.

След първото отваряне на опаковката: 12 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да не се замразява.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиева туба, обработена от вътрешната страна с фенол-епоксиден защитен лак и полипропиленова капачка на винт.

Туби от по 5 g, 15 g, 30 g, 60 g, 100 g.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20030658

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 17 октомври 2003 г.
Дата на подновяване на разрешението за употреба 06 юни 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2021

