
1. LEGEMIDLETS NAVN

Elidel 10 mg/g krem

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 g krem inneholder 10 mg pimecrolimus

Hjelpestoffer med kjent effekt:

10 mg benzylalkohol, 40 mg cetylalkohol, 40 mg stearylalkohol og 50 mg propylenglykol (E 1520) i 1 g krem.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Krem.

Hvitaktig og homogen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pasienter i aldersgruppen 3 måneder og oppover med mild eller moderat atopisk eksem når behandling med topikale kortikosteroider er frarådet eller ikke er mulig. Dette kan inkludere:

- Intoleranse overfor topikale kortikosteroider
- Manglende effekt av topikale kortikosteroider
- Bruk i ansikt og på hals hvor forlenget intermitterende behandling med topikale kortikosteroider kan være uegnet

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Elidel bør initieres av leger med erfaring innen diagnostisering og behandling av atopisk eksem.

Elidel kan brukes til korttidsbehandling av tegn og symptomer på atopisk eksem og til intermitterende langtidsbruk for å forebygge oppblussing.

Behandling med Elidel skal starte ved første tegn og symptomer på atopisk eksem. Elidel skal kun påsmøres områder som er affisert av atopisk eksem. Elidel bør brukes så kort tid som mulig ved oppblussing av sykdommen. Pasienten eller den som gir behandlingen skal slutte å bruke Elidel når tegn og symptomer forsvinner. Behandlingen bør være intermitterende, kortvarig og ikke kontinuerlig.

Dersom det ikke sees bedring etter 6 uker, eller ved forverring av sykdommen, bør behandling med Elidel opphøre. Diagnosen atopisk eksem bør vurderes på nytt og andre behandlingsalternativer vurderes.

Voksne

Elidel påsmøres i et tynt lag på det affiserte hudområdet 2 ganger daglig og kremen gnis forsiktig og fullstendig inn. Hvert berørte hudområde bør behandles med Elidel inntil symptomene er forsvunnet. Behandlingen bør deretter seponeres.

Elidel kan anvendes på alle hudområder, inkludert hode og ansikt, nakke og intertriginøse områder, med unntak av slimhinner. Elidel bør ikke påføres under okklusjon (se pkt. 4.4).

Ved langtidsbehandling av atopisk eksem, bør behandling med Elidel igangsettes ved første tegn og symptomer på atopisk eksem for å forhindre oppblussing av sykdommen. Elidel bør påsmøres 2 ganger daglig.

Fuktighetskremer kan påsmøres umiddelbart etter bruk av Elidel.

Pediatrisk populasjon

Dosering og administrasjonsmåte er den samme for spedbarn (3 – 23 måneder), barn (2-11 år) og unge (12-17 år) som for voksne.

Eldre pasienter

Atopisk eksem sees sjelden hos pasienter over 65 år. Kliniske studier med Elidel inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i denne aldersgruppen til å fastslå om de responderer annerledes enn yngre pasienter.

Administrasjonsmetode:

Elidel skal smøres i et tynt lag på de affiserte hudområdene to ganger daglig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor pimecrolimus, andre makrolaktamer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Elidel krem bør ikke brukes av pasienter med medfødt eller ervervet immunsvikt eller hos pasienter som står på behandlinger som kan føre til immunsuppresjon.

Langtidseffekter på lokal immunrespons i hud og insidens av hudkreft/maligne hudsykdommer er ikke kjent. Elidel bør ikke påsmøres potensielt maligne eller premaligne hudlesjoner.

Elidel bør ikke appliseres på områder med akutte virale hudinfeksjoner (herpes simplex, vannkopper).

Elidel er ikke undersøkt med hensyn til effekt og sikkerhet i behandling av klinisk infisert atopisk eksem. Kliniske infeksjoner på behandlingsstedet bør være ferdigbehandlet før behandling med Elidel igangsettes.

Samtidig som pasienter med atopisk eksem er predisponert for overfladiske hudinfeksjoner inkludert *eczema herpeticum* (Kaposi varicelliforme utslett), kan behandling med Elidel være forbundet med en økt risiko for viral *herpes simplex* hudinfeksjon eller *eczema herpeticum* (manifesteres som hurtig spredning av vesikulære og erosive lesjoner). Ved forekomst av *herpes simplex* hudinfeksjon, bør behandling med Elidel på infeksjonsstedet seponeres inntil virusinfeksjonen er behandlet.

Pasienter med alvorlig atopisk eksem kan ha en økt risiko for bakterielle hudinfeksjoner (impetigo) under behandling med Elidel.

Bruk av Elidel kan føre til milde og forbigående reaksjoner på applikasjonsstedet, som en varm og/eller brennende følelse (se pkt. 4.8). Dersom reaksjonene på applikasjonsstedet er alvorlige, bør nytte og risiko ved behandlingen vurderes på nytt.

Kontakt med øyne og slimhinner bør unngås. Hvis kremen ved et uhell påføres disse områdene, skal den tørkes grundig av og/eller skylles av med vann.

Legen bør gi pasienten råd om relevant solbeskyttelse, som f.eks. å begrense oppholdet i sola, bruk av solkrem og tildekking av huden med hensiktsmessige klær (se pkt. 4.5).

Elidel inneholder virkestoffet pimecrolimus, som er en calcineurinhemmer. Hos transplanterte pasienter har langvarig systemisk eksponering med intens immunsuppresjon etter systemisk administrasjon av calcineurinhemmere vært assosiert med en økt risiko for utvikling av lymfomer og hudkreft/maligne hudsykdommer.

Forekomst av kreft/maligne sykdommer, inkludert kutane og andre typer lymfomer, samt hudkreft, har vært rapportert hos pasienter som bruker pimecrolimuskrem (se pkt. 4.8). Signifikante systemiske pimecrolimusnivåer har imidlertid ikke vært observert hos pasienter med atopisk eksem som behandles med Elidel.

I kliniske studier ble det rapportert 14 (0,9%) tilfeller av lymfadenopati blant de 1544 pasientene som ble behandlet med Elidel 10 mg/g krem (se pkt. 4.8). Disse tilfellene av lymfadenopati var vanligvis relatert til infeksjoner og så ut til å gå over etter passende antibiotikabehandling. Flesteparten av de 14 tilfellene hadde enten en klar etiologi eller tilstanden gikk over. Pasienter som mottar Elidel 10 mg/g krem og som utvikler lymfadenopati bør få undersøkt etiologien. Elidel 10 mg/g krem bør seponeres i fravær av en klar etiologi eller ved tilstedeværelse av en akutt, smittsom mononukleose. Pasienter som utvikler lymfadenopati bør følges opp for å sikre at tilstanden går over.

Populasjoner med potensielt høyere risiko for systemisk eksponering.

Elidel er ikke undersøkt hos pasienter med Nethertons syndrom. På grunn av risiko for økt systemisk absorpsjon av pimecrolimus, er Elidel ikke anbefalt til pasienter med Nethertons syndrom.

Sikkerhet ved bruk av Elidel ikke er fastslått hos erytroderme pasienter, bruk av preparatet hos disse pasientene frarådes.

Bruk av Elidel under okklusjon er ikke undersøkt hos pasienter. Okklusjonsbandasjer anbefales ikke.

Hos pasienter med kraftig betent og/eller ødelagt hud kan den systemiske konsentrasjonen være høyere.

Elidel inneholder cetylalkohol og stearylalkohol som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt). Videre inneholder Elidel også 10 mg benzylalkohol per 1 g krem, som kan forårsake allergiske reaksjoner og mild lokal irritasjon. Elidel inneholder også 50 mg propylenglykol (E 1520) per 1 g krem, som kan forårsake hudirritasjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Potensielle interaksjoner mellom Elidel og andre legemidler er ikke systematisk undersøkt. Pimecrolimus metaboliseres utelukkende av CYP450 3A4. Basert på den minimale absorpsjonsgraden, er det ikke sannsynlig at det vil oppstå interaksjoner mellom Elidel og systemisk administrerte legemidler (se pkt. 5.2).

Nåværende data tyder på at Elidel kan anvendes samtidig med antibiotika, antihistaminer og kortikosteroider (perorale/nasale/inhalerte).

På grunn av minimal absorpsjon av Elidel er en potensiell systemisk interaksjon med vaksinasjoner ikke sannsynlig. Det anbefales at pasienter med utstrakt sykdom vaksineres i behandlingsfrie intervaller.

Påsmøring av Elidel på vaksinasjonssteder så lenge lokale reaksjoner pågår er ikke undersøkt, og anbefales derfor ikke. I en 5-års studie ble spedbarn i alderen 3 måneder opp til 12 måneder ved studiestart med mild til moderat atopisk eksem behandlet med Elidel krem eller topikale

kortikosteroider. Studien viste normal modning av immunresponsen, og de utviklet effektiv immunisering mot vaksineantigener. (Se avsnitt 5.1).

Det er ingen erfaring med samtidig bruk av immunsuppressive behandlinger for atopisk eksem, som UVB, UVA, PUVA, azatioprin eller ciklosporin A.

Elidel har ikke fotokarsinogent potensiale hos dyr (se pkt. 5.3). Siden relevansen hos mennesker er ukjent, bør overdreven eksponering av huden i form av ultrafiolett lys, inkludert solarium eller behandling med PUVA, UVA eller UVB imidlertid unngås under behandling med Elidel.

Sjeldne tilfeller av flushing, rødme, brennende følelse, kløe eller hevelse har vært observert kort etter inntak av alkohol hos pasienter som har brukt pimecrolimus krem.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen tilstrekkelige data vedrørende bruk av Elidel hos gravide kvinner. Dyrestudier med dermal applikasjon viser verken direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til embryonal/føtal utvikling. Dyrestudier med oral administrering har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på den minimale absorpsjonsgraden av pimecrolimus etter topikal applikasjon av Elidel (se pkt. 5.2) anses den potensielle risikoen for mennesker som begrenset. Elidel bør likevel ikke benyttes under graviditet.

Amming

Det er ikke utført dyrestudier vedrørende utskillelse i melk etter topikal applikasjon, og bruk av Elidel til ammende kvinner er ikke undersøkt. Det er ikke kjent om pimecrolimus utskilles i melk etter topikal applikasjon.

Basert på den minimale absorpsjonsgraden av pimecrolimus etter topikal applikasjon av Elidel (se pkt. 5.2), anses den potensielle risikoen for mennesker som begrenset. Forsiktighet bør utvises ved bruk av Elidel til ammende kvinner.

Ammende mødre kan bruke Elidel, men for å unngå at barnet får et utilsiktet oralt inntak, bør ikke Elidel appliseres på brystene.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data på effekten av pimecrolimus på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3 prekliniske sikkerhetsdata).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Elidel har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlige bivirkningene var reaksjoner på applikasjonsstedet, som ble rapportert hos ca. 19% av pasientene behandlet med Elidel og hos 16% av pasientene i kontrollgruppen. Disse reaksjonene oppstod som regel tidlig i behandlingen og var av mild/moderat grad og kortvarige.

Følgende bivirkninger har blitt observert med frekvensene som er angitt nedenfor under kliniske studier med pimecrolimus 1 % krem og fra spontanrapportering.

Bivirkninger er rangert etter frekvens, med de hyppigste først, etter følgende inndeling: *Svært vanlige* ($\geq 1/10$); *vanlige* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	<i>Molluscum contagiosum</i>
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner inkludert alvorlige former
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Sjeldne	Alkoholintoleranse (i de fleste tilfeller inntraff rødme, utslett, brennende følelse, kløe eller hevelser kort tid etter alkoholinntak)
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Hudinfeksjoner (follikulitt)
Mindre vanlige	Furunkel, impetigo, <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i> , <i>herpes simplex</i> dermatitt (<i>eczema herpeticum</i>), hudpapillomer og forverret tilstand.
Sjeldne	Allergiske reaksjoner (f.eks. utslett, urtikaria, angioødem), misfarging av huden (f.eks. hypopigmentering, hyperpigmentering)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Brennende følelse på applikasjonsstedet
Vanlige	Reaksjoner på applikasjonsstedet (irritasjon, pruritus og erytem)
Mindre vanlige	Reaksjoner på applikasjonsstedet som utslett, smerte, parestesier, deskvamasjon, tørrhet, ødem

Etter markedsføring: Det er rapportert om tilfeller av kreft/maligne sykdommer, inkludert kutane og andre typer lymfomer samt hudkreft hos pasienter som bruker pimecrolimuskrem (se pkt. 4.4). Tilfeller av lymfeknutesvulst har vært rapportert ved bruk etter markedsføring og i kliniske studier, men en årsakssammenheng med Elidel behandling er ikke fastslått (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Den kliniske sikkerhetsdatabasen for barn fra 3 måneder og eldre behandlet med pimecrolimus 1 % krem er omfattende med langsiktige sikkerhetsdata i opptil 5 år tilgjengelig. Sikkerhetsprofilene hos spedbarn, barn og ungdom var sammenlignbare når det gjelder art og frekvens av de observerte bivirkningene. De mest vanlige bivirkningene som ble observert var reaksjoner på applikasjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaring med overdosering av Elidel.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre dermatologiske midler, midler mot atopisk dermatitt, ekskl. kortikosteroider. ATC-kode: D11AH02

Virkningsmekanisme

Pimecrolimus er et lipofilt antiinflammatorisk ascomycinmakrolaktamderivat og en celleselektiv hemmer av dannelsen og frisettingen av pro-inflammatoriske cytokiner.

Pimecrolimus bindes med høy affinitet til makrofilin-12 og hemmer den kalsiumavhengige fosfatasen calcineurin. Dermed blokkeres syntesen av inflammatoriske cytokiner i T-celler.

Farmakodynamiske effekter

Pimecrolimus utviser høy antiinflammatorisk aktivitet i dyremodeller av hudinflammasjon etter topikal og systemisk applikasjon. I grisemodellen av allergisk kontaktdermatitt er topikal pimecrolimus like effektiv som potente kortikosteroider. I motsetning til kortikosteroider fører ikke pimecrolimus til hudatrofi hos gris og påvirker ikke de Langerhanske celler i murin hud.

Pimecrolimus verken nedsetter den primære immunresponsen eller påvirker lymfeknuter i murine modeller for allergisk kontaktdermatitt. Topikalt administrert pimecrolimus penetrerer human hud på lignende måte som kortikosteroider, men i langt mindre grad. Dette betyr et svært lavt potensiale for systemisk absorpsjon av pimecrolimus.

Pimecrolimus har derfor en hudselektiv farmakologisk profil som skiller seg fra kortikosteroider.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt- og sikkerhetsprofilen til Elidel er vurdert hos mer enn 2000 pasienter inkludert spedbarn (≥ 3 måneder), barn, unge og voksne i fase II og fase III studier. Mer enn 1500 av disse pasientene ble behandlet med Elidel og mer enn 500 fikk kontrollbehandling, dvs. enten Elidel vehiklet og/eller topikale kortikosteroider.

Korttids (akutt) behandling

Barn og unge: Det er utført to 6-ukers vehikkelkontrollerte studier som inkluderte totalt 403 pediatriske pasienter i alderen 2-17 år. Pasientene ble behandlet 2 ganger daglig med Elidel. Data fra begge studiene ble vurdert samlet.

Spedbarn: Det er utført en lignende 6-ukers studie med 186 pasienter i alderen 3-23 måneder.

I disse tre 6-ukers studiene var effektresultatene ved endepunktet som følger:

Endepunkt	Kriterier	Barn og unge			Spedbarn		
		Elidel 1% (N=267)	Vehikkel (N=136)	p-verdi	Elidel 1% (N=123)	Vehikkel (N=63)	p-verdi
IGA*	Klar eller nesten klar ¹	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Forbedring ²	59,9%	33%	Ikke utført	68%	40%	Ikke utført
Pruritus	Ingen eller mild	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°	Totalt (gjennomsnittlig endring i %) ³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°	Hode/nakke (gjennomsnittlig endring i %) ³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigators Global Assessment

° Eczema Area Severity Index (EASI): Gjennomsnittlig endring i % i kliniske tegn (erytem, infiltrasjon, ekskoriasjon, lichenisering) og kroppsareal involvert

¹: p-verdi basert på CMH test stratifisert av senteret

²Forbedring=lavere IGA enn ved baseline

³: p-verdi basert på ANCOVA modellen av EASI ved dag 43 endepunkt, med senteret og behandlingen som faktorer og baseline (dag 1) EASI et kovariat;

Hos 44% av barn og unge samt hos 70% av spedbarn ble det sett betydelige forbedringer av pruritus innen den første behandlingsuken.

Voksne: Elidel var mindre effektiv enn 0,1% betametason-17-valerat ved korttidsbehandling (3 uker) hos voksne med moderat til alvorlig atopisk eksem.

Langtidsbehandling

Elidel er i to dobbeltblindede studier av langtidsbehandling av atopisk eksem hos 713 barn og unge (2-17 år) og 251 spedbarn (3-23 måneder) undersøkt som basisbehandling.

Elidel ble brukt ved første tegn på kløe eller rødme for å forhindre progresjon til oppblussing av atopisk eksem. Kun i tilfeller med oppblussing av alvorlig sykdom ikke kontrollert med Elidel ble behandling med et middels sterkt topikalt kortikosteroid initiert. Når kortikosteroidbehandlingen ble initiert for behandling av oppblussing, ble Elidel seponert. Kontrollgruppen fikk Elidel vehikkel for å holde studiene blindet.

Begge studiene viste en signifikant reduksjon i insidensen av oppblussing ($p < 0,001$) til fordel for behandling med Elidel. Behandling med Elidel viste bedre effekt i alle sekundære målinger (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, pasientens egne vurderinger). Pruritus ble kontrollert innen en ukes behandling med Elidel. Flere pasienter behandlet med Elidel gjennomførte 6 måneders (barn [61% Elidel vs 34% kontroll]; spedbarn [70% Elidel vs 33% kontroll]) og 12 måneders behandling (barn [51% Elidel vs 28% kontroll], spedbarn [57% Elidel vs 28% kontroll]) uten oppblussing.

Elidel hadde en besparende effekt på bruk av topikale kortikosteroider. Flere pasienter behandlet med Elidel brukte ikke kortikosteroider i 12 måneder (barn [57% Elidel vs 32% kontroll], spedbarn [64% Elidel vs 35% kontroll]). Effekten av Elidel ble opprettholdt over tid.

En 6-måneders randomisert, dobbeltblindet, vehikkelkontrollert studie av tilsvarende design med parallelle grupper ble utført hos 192 voksne med moderat til alvorlig atopisk eksem. I den 24 uker lange behandlingsperioden anvendte Elidelgruppen topikalt kortikosteroid i $14,2 \pm 24,2\%$ av dagene og kontrollgruppen i $37,2 \pm 34,6\%$ av dagene ($p < 0,001$). I alt 50,0% av pasientene behandlet med Elidel opplevde ingen oppblussing sammenlignet med 24,0% av pasientene i kontrollgruppen.

Det er utført en 1-årig dobbeltblindet studie hos voksne med moderat til alvorlig atopisk eksem for å sammenligne Elidel med 0,1% triamcinolonacetonidkrem (til torso og ekstremiteter) pluss 1% hydrokortisonacetatkrem (til ansikt, hals og intertriginøse områder). Både Elidel og de topikale kortikosteroidene ble brukt uten restriksjoner. Halvparten av pasientene i kontrollgruppen fikk topikale steroider i mer enn 95% av studiedagene. Elidel var mindre effektiv enn 0,1% triamcinolonacetonidkrem (til torso og ekstremiteter) pluss 1% hydrokortisonacetatkrem (til ansikt, hals og intertriginøse områder) ved langtidsbehandling (52 uker) hos voksne med moderat til alvorlig atopisk eksem.

En 5-årig åpen, randomisert, aktiv-kontrollert studie ble utført på 2 418 spedbarn i alderen 3-12 måneder ved studiestart med mild til moderat atopisk eksem (AD). Det primære målet var å sammenligne sikkerhet ved å vurdere bivirkninger (AE), og effekten av behandlinger på immunsystemet og veksthastigheten. Spedbarn ble randomisert til Elidel ($n = 1205$; med kortvarig

bruk av topikalt kortikosteroid ved sykdomsutbrudd) eller topikale kortikosteroider med lav/middels styrke (TCS; n = 1213).

Elidel ble godt tolerert hos studiedeltagere i alderen 3-12 måneder med mild til moderat AD. Profilen og frekvensen av bivirkninger var lik i de 2 behandlingsgruppene. Ingen svekkelse av det systemiske immunsystemet ble sett, og studiedeltagere med AD som ble behandlet med Elidel eller TCS viste normal modning av immunrespons og utviklet effektiv immunisering mot vaksineantigener. Det var ingen åpenbar forskjell i veksthastighet.

Applikasjonshyppighet utover 2 ganger daglig er ikke undersøkt.

Spesialstudier

Toleransestudier viste at Elidel verken har kontaktsensitiviserende, fototoksisk eller fotosensitiverende potensiale, og viste heller ikke kumulativ irritasjon.

Elidels atrofiinduserende potensiale hos mennesker ble sammenlignet med middels- og høypotente topikale steroider (betametason-17-valerat 0,1% krem, triamcinolonacetonid 0,1% krem) og vehikkel hos 16 friske frivillige behandlet i 4 uker. Begge de topikale kortikosteroidene induserte en betydelig reduksjon i hudtykkelse målt ved ekkografi, sammenlignet med Elidel og vehikkel, som ikke førte til reduksjon i hudtykkelsen.

Pediatrisk populasjon

Resultater fra relevante studier hos spedbarn, barn og ungdom er beskrevet i punkt 5.1.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humandata

Absorpsjon hos voksne:

Systemisk eksponering for pimecrolimus ble undersøkt hos 12 voksne med atopisk eksem behandlet med Elidel 2 ganger daglig i 3 uker. Det affiserte kroppsarealet ("body surface area", BSA) varierte fra 15-59%. 77,5% av blodkonsentrasjonene av pimecrolimus var under 0,5 ng/ml og 99,8% av alle prøvene var under 1 ng/ml. Den høyeste blodkonsentrasjonen av pimecrolimus målt hos én pasient var 1,4 ng/ml.

Hos 40 voksne pasienter behandlet i inntil 1 år med Elidel, og med 14-62% affisert BSA ved baseline, var 98% av blodkonsentrasjonene av pimecrolimus under 0,5 ng/ml. En maksimal blodkonsentrasjon på 0,8 ng/ml ble målt hos kun 2 personer i behandlingsuke 6. Ingen økning av blodkonsentrasjon ble sett over tid hos noen av pasientene i løpet av de 12 behandlingsmånedene. Hos 8 voksne pasienter med atopisk eksem der AUC-nivåene kunne kvantifiseres, varierte AUC_(0-12 timer) fra 2,5-11,4 ng·t/ml.

Absorpsjon hos spedbarn, barn og ungdom:

Systemisk eksponering for pimecrolimus ble undersøkt hos 58 pediatriske pasienter i alderen 3 måneder til 14 år, hvorav 41 var under 2 år. Affisert BSA varierte fra 10-92%. Disse barna ble behandlet med Elidel 2 ganger daglig i 3 uker. Fem (8,5%) av de 58 pasientene ble behandlet i opptil 1 år etter behov, med 2 pasienter i alderen ≥ 3 til ≤ 6 måneder og 3 pasienter i alderen > 6 til ≤ 12 måneder.

Blodkonsentrasjonene av pimecrolimus var konsekvent lave uavhengig av lesjonsgrad og behandlingsvarighet. Blodkonsentrasjonene lå innenfor samme område som hos voksne pasienter. Rundt 67% av blodkonsentrasjonene av pimecrolimus var under 0,5 ng/ml og 93% av alle prøvene var under 2 ng/ml hos spedbarn (i alderen 3-23 måneder).

I aldersgruppen ≥ 3 til ≤ 6 måneder hadde 31 % av blodprøvene pimecrolimuskonsentrasjoner under 0,5 ng/ml og 90 % under 2,0 ng/ml med den høyeste blodkonsentrasjonen på 4,14 ng/ml målt i én pasientprøve som mistenkes å være kontaminert under venepunksjon. I aldersgruppen > 6 til ≤ 12 måneder hadde 66 % av blodprøvene pimecrolimuskonsentrasjoner under 0,5 ng/ml og 90 % under 2,0

ng/ml med den høyeste blodkonsentrasjonen på 2,6 ng/ml målt i én pasientprøve. Hos spedbarn i alderen >12 til < 24 måneder hadde 80 % av blodprøvene pimecrolimuskonsentrasjoner under 0,5 ng/ml og 97 % under 2,0 ng/ml. Maksimal konsentrasjon av pimecrolimus i denne aldersgruppen var 2,0 ng/ml i én prøve.

Hos de 5 barna som ble behandlet i ett år (2 av dem i alderen ≥ 3 til ≤ 6 måneder og 3 av dem i alderen >6 til ≤ 12 måneder), var blodkonsentrasjonene konsekvent lave (maksimal blodkonsentrasjon var 1,94 ng/ml i én prøve fra en pasient i alderen 3 til 6 måneder). Det var ingen økning i blodkonsentrasjonene over tid hos noen av pasientene i løpet av de 12 behandlingsmånedene.

Hos barn og ungdom (2 til 14 år) var 68 % av blodkonsentrasjonene av pimecrolimus under 0,5 ng/ml og 99 % av alle prøvene var under 2 ng/ml, den høyeste blodkonsentrasjonen målt hos én pasient var 2,0 ng/ml.

Hos 8 pediatriske pasienter i alderen 2–14 år varierte $AUC_{(0-12 \text{ timer})}$ fra 5,4 - 18,8 ng·t/ml. AUC-verdiene hos pasienter med < 40% affisert BSA ved baseline kunne sammenlignes med verdiene hos pasienter med $\geq 40\%$ BSA.

Det høyeste kroppsarealet som ble behandlet i kliniske farmakologiske studier var 92% og opp til 100% i fase III studier.

Distribusjon

I overensstemmelse med hudselektiviteten, er blodkonsentrasjonene av pimecrolimus etter topikal administrasjon svært lave. Metabolismen av pimecrolimus etter topikal administrasjon kan derfor ikke fastlegges. *In vitro* studier på plasmaproteinbinding har vist at 99,6% av pimecrolimus i plasma er bundet til proteiner. Hoveddelen av pimecrolimus i plasma er bundet til forskjellige lipoproteiner.

Biotransformasjon

Etter en enkel oral administrasjon av radiomerket pimecrolimus til friske frivillige, utgjorde uendret pimecrolimus den største virkestoffrelaterte bestanddelen i blodet. Det var flere mindre metabolitter med moderat polaritet som syntes å være produkter av O-demetyleringer og oksidering. Det er ikke observert legemiddelmetabolisme i human hud *in vitro*.

Eliminasjon

Etter oral administrasjon ble virkestoffrelatert radioaktivitet primært utskilt via feces (78,4%) og kun en liten del (2,5%) ble gjenfunnet i urinen. Total gjennomsnittlig gjenfunnet radioaktivitet var 80,9%. Modersubstansen ble ikke gjenfunnet i urinen og uomdannet pimecrolimus utgjorde mindre enn 1% av radioaktiviteten i feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet og karsinogenitet der legemidlet ble gitt oralt, viste effekter ved eksponeringer tilstrekkelig over den humane eksponeringen. Dette indikerer liten klinisk relevans. Pimecrolimus hadde ikke gentoksisk, antigen, fototoksisk, fotoallergent eller fotokarsinogent potensiale. Dermal applikasjon i studier på embryonal/føtal utvikling hos rotter og kaniner og på karsinogenitet hos mus og rotter, var negative.

Biotilgjengeligheten av pimecrolimus i minigris etter en enkelt dermal dose (administrert i 22 timer under semi-okklusjon) var 0,03%. Mengden av virkestoffrelatert materiale i huden på applikasjonsstedet (nesten utelukkende uomdannet pimecrolimus) var nærmest konstant i 10 dager.

Effekt på reproduksjonsorganer og endret funksjon av kjønnshormoner ble sett hos hann- og hunnrotter i studier av toksisitet ved gjentatt dosering etter oral administrasjon av 10 eller 40 mg/kg/dag (= 20-60 ganger maksimal human eksponering etter dermal applikasjon). Dette gjenspeiles i funnene fra fertilitetsstudien. "No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) for fertiliteten hos hunndyr var 10 mg/kg/dag (= 20 ganger maksimal human eksponering etter dermal applikasjon). I en oral embryotoksisitetsstudie på kaniner ble det observert en høyere resorpsjonsrate assosiert med

maternal toksisitet ved 20 mg/kg/dag (= 7 ganger maksimal human eksponering etter dermal applikasjon). Gjennomsnittlig antall levende fostre var uendret.

Doseavhengige økninger i forekomst av lymfomer ble observert ved alle doser i en 39-ukers oral toksisitetsstudie hos ape. Tegn på bedring, og/eller i hvert fall delvis reversibilitet av effektene, ble observert ved seponering av doseringen til noen få dyr. Da NOAEL ikke har vært mulig å bestemme, utelukkes muligheten for å vurdere sikkerhetsmargin mellom ikke-karsinogen konsentrasjon hos ape og eksponering hos pasienter. Systemisk eksponering ved LOAEL på 15 mg/kg/dag var 31 ganger høyere enn maksimal eksponering observert hos menneske (pediatrisk pasient). Risiko for mennesker kan ikke fullstendig utelukkes da potensialet for lokal immunsuppresjon ved langtidsbruk av pimecrolimus ikke er kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Triglyserider av middels kjedelengde
Oleylalkohol
Propylenglykol (E 1520)
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Mono- og diglyserider
Natriumcetostearylsulfat
Benzylalkohol
Sitronsyre, vannfri
Natriumhydroksid
Renset vann

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.
Etter anbrudd: 12 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.
Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumstube med beskyttende fenolepoksi-lakk innvendig og polypropylen-skrukork.

Tuber à 5, 15, 30, 60 og 100 g.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatis AS
Postboks 194
1371 Asker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

02-1563

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

30.04.2003 / 06.06.2013

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2021