

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elidel, 10 mg/g kreem

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gramm kreemi sisaldab 10 mg pimekroliimust.

Teadaolevat toimet omavad abiained

10 mg bensüülalkoholi, 40 mg tsetüülalkoholi, 40 mg stearüülalkoholi ja 50 mg propüleenglükooli (E1520) ühes grammis kreemis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem.

Valkjas ja homogeenne.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge või keskmise raskusega atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks patsientidel vanuses 3 kuud ja vanemad, kui ravi paikset kasutatavate kortikosteroididega ei ole soovitatav või võimalik. Nendeks juhtudeks võivad olla:

- Kortikosteroidide talumatus.
- Kortikosteroidide ebapiisav efektiivsus.
- Kasutamine näo- ja kaelapiirkonnas, kus paiksete kortikosteroidide pikaajaline vaheaegadega kasutamine ei ole soovitatav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi Elidel kreemiga võib alustada vaid arst, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemused.

Elidel'i kasutatakse atoopilise ekseemi nähtude ja sümptomite lühiaegseks raviks ja pikaajaseks vaheaegadega kasutades haiguse ägenemise ennetamiseks.

Elidel-ravi tuleb alustada atoopilise dermatiidi esmaste nähtude ja sümptomite ilmnemisel. Elidel'i kantakse vaid atoopilise dermatiidi nähtudega nahapinnale. Pimekroliimust kasutatakse haigusnähtude ägenemisel nii lühikesel ajaperioodil kui võimalik. Pärast sümptomite taandumist peab patsient või hooldaja lõpetama pimekroliimuse kasutamise. Ravi peab olema vaheaegadega, lühiaegne ja ei tohi olla pidev.

Kui pärast 6-nädalast ravi ei ole toimunud seisundi paranemist või atoopiline dermatiit ägeneb, tuleb ravi lõpetada. Atoopilise dermatiidi diagnoosi tuleb täpsustada ja kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Täiskasvanud

Elidel kreem kantakse kahjustatud nahapiirkondadele õhukese kihina 2 korda ööpäevas kergelt hõõrudes kuni kreemi täieliku imendumiseni. Pimekroliimust tuleb kasutada kuni kahjustatud nahapiirkondade täieliku paranemiseni ning siis ravi lõpetada.

Elidel kreemi võib kasutada kõikidel nahapiirkondadel, sealhulgas näol ja peanahal, kaelal ja nahavoltides, mitte aga limaskestadel. Elidel kreemi ei tohi manustada oklusioonina (vt lõik 4.4).

Atoopilise dermatiidi (ekseemi) pikaajalises ravis alustatakse Elidel kreemi kasutamist esimeste haigussümptomite ilmnemisel, et ennetada haiguse ägenemist. Kreemi kasutatakse kaks korda ööpäevas. Nahka pehmendavaid nahahooldusvahendeid võib kasutada kohe pärast Elidel kreemi nahale kandmist.

Lapsed

Ravimi annustamine väikelastele (3...23 kuud), lastele (2...11-aastased) ja noorukitele (12...17-aastased) ei erine ravimi annustamisest täiskasvanutele.

Eakad

Atoopiline dermatiit (ekseem) esineb üle 65-aastastel harva. Elidel'i kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval arvul üle 65-aastaseid patsiente, et oleks olnud võimalik hinnata ravimi toime erinevust eakatel võrreldes nooremate patsientidega.

Manustamisviis

Elidel'i määratakse kahjustunud nahapinnale õhukese kihina kaks korda ööpäevas.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus pimekroliimuse, teiste makrolaktaamide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pimekroliimust ei tohi kasutada kongenitaalse või omandatud immuunpuudulikkusega patsientidel või patsientidel, kes kasutavad immunosupressiooni põhjustavaid ravimeid.

Kaugtulemus naha lokaalsele immuunvastusele ja naha pahaloomuliste kasvajate esinemissagedusele ei ole teada. Pimekroliimust ei tohi kasutada potentsiaalselt maliigsete või pre-maliigsete nahakahjustuste korral.

Pimekroliimust ei tohi kanda ägedatest naha viirusinfektsioonidest (*Herpes simplex*, tuulerõuged) kahjustatud nahapiirkondadele.

Puuduvad andmed Elidel'i efektiivsuse ja ohutuse kohta infektsiooniga kulgeva atoopilise dermatiidi ravis. Enne ravi alustamist Elidel'iga on soovitatav infektsioossete nahanähtude eelnev ravi.

Atoopilist dermatiiti põdevatel patsientidel võib sagedamini esineda naha pindmisi infektsioone, sh *eczema herpeticum* (Kaposi varitselliformne lööve). Ravi pimekroliimusega võib suurendada naha *Herpes simplex*-viirusinfektsiooni või *eczema herpeticum* (millele on iseloomulik villiliste ja erosiivsete lööbeelementide kiire levik) riski. Kui nahal esineb *Herpes simplex*-viirusest põhjustatud löövet, tuleb ravi pimekroliimusega selles nahapiirkonnas katkestada kuni viirusinfektsiooni täieliku paranemiseni.

Raske atoopilise dermatiidi korral võib bakteriaalsete infektsioonide (impetiigo) esinemise risk ravi ajal pimekroliimusega suurened.

Elidel kreemi kasutamine võib põhjustada kergeid ja mööduvaid manustamiskoha reaktsioone, näiteks sooja- ja/või kõrvetustunnet (vt lõik 4.8). Kui manustamiskoha reaktsioon on raske, tuleb kaaluda ravi jätkamisega seotud võimaliku riski ja kasu suhet.

Vältida tuleb kreemi sattumist silma või limaskestadele. Kreemi sattumisel silma või limaskestadele tuleb see hoolikalt eemaldada ja/või loputada veega.

Patsientidele tuleb soovitada kasutada abinõusid kaitseks päikesekiirguse eest: vähendada päikese käes viibimise aega, kasutada päikesekaitsefaktoriga nahahooldusvahendeid ja kanda vastavat riietust (vt lõik 4.5).

Elidel'i toimeaineks on kaltsineuriini inhibiitor pimekroliimus. Siirdatud organiga patsientidel on immunosupressiooni saavutamiseks kaltsineuriini inhibiitorite süsteemsel manustamisel esinevat kestva süsteemset ekspositsiooni seostatud lümfoomide ja naha pahaloomuliste kasvajate suurenenud riskiga.

Pimekroliimuse kreemi kasutanud patsientidel on teatatud pahaloomuliste kasvajate juhtudest, sealhulgas naha ja muud lümfoomid, ning nahakasvajate esinemisest (vt lõik 4.8). Siiski ei ole Elidel'iga ravitud atoopilise dermatiidi patsientidel leitud pimekroliimuse arvestatavat süsteemset taset.

Elidel 10 mg/g kreemi kasutamisel kliinilistes uuringutes on teatatud 14/1544 (0,9%) lümfadenopaatia juhtudest (vt lõik 4.8). Need lümfadenopaatia juhud on tavaliselt olnud seotud infektsioonidega ning on lahenenud pärast ravi antibiootikumidega. Enamus nendest 14 juhust olid selge etioloogiaga või lahenenud. Elidel 10 mg/g kreemi saanud patsientidel tuleb lümfadenopaatia tekkimisel selgitada selle etioloogiat. Lümfadenopaatia kindla etioloogia puudumisel või ägeda infektsioosse mononukleosi korral tuleb ravi pimekroliimusega lõpetada. Lümfadenopaatia tekkimisel tuleb patsienti jälgida, et olla kindel lümfadenopaatia lahenumises.

Suurenenud süsteemse ekspositsiooni riskiga populatsioon.

Elidel'i kasutamist ei ole uuritud Netherton'i sündroomiga patsientidel. Seoses pimekroliimuse süsteemse imendumise võimaliku suurenemisega, ei soovitata Elidel'i kasutada Netherton'i sündroomiga patsientidel.

Pimekroliimuse ohutus ei ole kindlaks tehtud erüthrodermiaga patsientidel, mistõttu ei ole Elidel'i kasutamine sellel patsientide populatsioonil soovitatav.

Elidel'i kasutamist oklusioonisidemega ei ole patsientidel uuritud. Kasutamine oklusioonisidemega ei ole soovitatav.

Tugevalt põletikulise ja/või kahjustatud nahaga patsientidel võib süsteemne kontsentratsioon olla kõrgem.

Elidel sisaldab tsetüülalkoholi ja stearüülalkoholi, mis võivad tekitada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti). Lisaks sisaldab Elidel 10 mg bensüülalkoholi 1 g kreemi kohta, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone ja kerget paikset ärritust. Elidel sisaldab ka 50 mg propüleenglükooli (E1520) 1 g kreemi kohta, mis võib põhjustada nahaärritust.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pimekroliimuse võimalikke koostoimeid teiste ravimitega ei ole põhjalikult uuritud. Pimekroliimus metaboliseeritakse üksnes CYP 450 3A4 poolt. Kuna ravimi süsteemne imendumine on minimaalne, on pimekroliimuse ja süsteemset manustatavate ravimite koostoime vähetõenäoline (vt lõik 5.2).

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, võib pimekroliimust kasutada samaaegselt antibiootikumide, antihistamiinide ja kortikosteroididega (suukaudsed/nasaalsed/inhaleeritavad).

Kuna Elidel imendub minimaalselt, siis võimalike koostoitete teke vaksineerimisel on ebatöenoline. Raske atoopilise dermatiidiga patsientidel on soovitatav vaksineerimine läbi viia ravi vaheaegadel.

Pimekroliimuse kandmist vaksineerimiskohale, seni kuni lokaalne reaktsioon püsib, ei ole uuritud ning seetõttu ei ole soovitatud. Ühes viieaastases uuringus, milles osalenud atoopilise dermatiidiga lapsed olid uuringusse kaasamise ajal vanuses 3 kuud kuni < 12 kuud, leiti, et Elidel kreemiga või paikse kortikosteroidiga ravitud atoopilise dermatiidiga patsientidel kujunes normaalne immuunvastus ning tekkis tõhus immuunsus vaksiini antigeenide suhtes (vt lõik 5.1).

Puuduvad andmed Elidel'i kasutamise kohta samaaegselt atoopilise dermatiidi ravis kasutatavate immunosupressiivsete ravimeetoditega (nt UVB, UVA, PUVA, asatiopriin ja tsüklosporiin-A).

Loomkatsetes ei ole leitud pimekroliimuse fotokartsinogeenset toimet (vt lõik 5.3). Kuna puuduvad samalaadsed uuringud inimestel, siis tuleb ravi ajal pimekroliimusega hoiduda naha liigsest ekspositsioonist ultraviolettkiirgusele (sh solaarium) või PUVA-, UVA- või UVB-ravist.

Harvadel juhtudel on pimekroliimuse kreemi kasutataval patsientidel pärast alkoholi tarbimist täheldatud nahaõhetust, löövet, põletustunnet, sügelemist või turset (vt lõik 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmeid pimekroliimuse kasutamisest raseduse ajal ei ole piisavalt. Manustamisel nahale ei täheldatud loomkatsetes otsest või kaudset kahjulikku mõju embrüo/loote arengule. Suukaudsel manustamisel täheldati loomkatsetes kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Arvestades pimekroliimuse minimaalset süsteemset imendumist pärast pimekroliimuse paikset manustamist (vt lõik 5.2), on potentsiaalne risk inimesele minimaalne. Siiski ei tohiks pimekroliimust raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Loomkatseid, mis käsitleksid ravimi eritumist rinnapiima paikse manustamise korral, ei ole läbi viidud ning Elidel'i kasutamist rinnaga toitvatel naistel ei ole uuritud. Ei ole teada, kas pimekroliimuse eritub rinnapiima ravimi paigsel manustamisel.

Arvestades pimekroliimuse minimaalset süsteemset imendumist paiksel manustamisel (vt lõik 5.2) on potentsiaalne risk inimesele minimaalne. Pimekroliimuse manustamisel imetavatele emadele peab olema ettevaatlik.

Rinnaga toitvad emad võivad Elidel'i kasutada, kuid ei tohi Elidel'i kasutada rindade piirkonnas, et vältida ravimi juhuslikku sattumist imiku suhu.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed pimekroliimuse mõju kohta meeste või naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolevalt ei mõjuta Elidel autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid manustamiskoha reaktsioonid, mida täheldati ligikaudu 19%-l Elidel'iga ravitud patsientidest ja 16%-l kontrollgrupi patsientidest. Need reaktsioonid esinesid enamasti ravi alguses, olid kerged või mõõdukad ning lühiajalised.

Järgmisi kõrvaltoimeid on allpool esitatud esinemissagedustega täheldatud pimekroliimuse 1% kreemi kliinilistes uuringutes ja spontaansetes teatistes.

Kõrvaltoimed on järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedasemad eespool, kasutades järgmist jaotist: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	<i>Molluscum contagiosum</i>
Immunsüsteemi häired	
Väga harv	anafülaktilised reaktsioonid, sh rasked vormid
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Harv	alkoholi talumatus (enamikul juhtudest ilmes lühikese aja jooksul pärast alkohoolse joogi tarvitamist nahaõhetus, lööve, põletustunne, sügelemine või turse)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	nahainfektsioonid (follikulit)
Aeg-ajalt	furunkel, impetiigo, <i>Herpes simplex</i> , <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum)</i> , naha papilloom ja atoopilise dermatiidi süvenemine
Harv	allergilised reaktsioonid (nt. lööve, urtikaaria, angioödeem), naha värvuse muutus (nt hüpopigmentatsioon, hüperpigmentatsioon)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	põletustunne manustamiskohal
Sage	manustamiskoha reaktsioonid (ärritus, sügelus ja erüteem)
Aeg-ajalt	manustamiskoha kahjustused (lööve, valu, paresteesia, ketendamine, kuivus, turse)

Turuletulekujärgne kogemus: patsientidel, kes on kasutanud pimekroliimuse kreemi on teatatud maliigsuse juhtudest, sealhulgas naha ja muud lümfoomid ning nahakasvajad (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt ja kliiniliste uuringute käigus on teatatud lümfadenopaatiast, kuid põhjuslikku seost pimekroliimuse kasutamisega ei ole kindlaks tehtud (vt lõik 4.4).

Lapsed

Pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud 3 kuu vanuste ja vanemate laste kliinilise ohutuse andmebaas on ulatuslik, pikaajalised ohutusandmed on saadaval kuni 5 aasta kohta. Väikelaste, laste ja noorukite ohutusandmed olid võrreldavad nii täheldatud kõrvaltoimete iseloomu kui ka esinemissageduse poolest. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks olid manustamiskoha reaktsioonid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated Elidel kreemi üleannustamise kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Teised dermatoloogilised preparaadid. Dermatiidi raviks kasutatavad ained, v.a. kortikosteroidid, ATC kood: D11AH02

Toimemehhanism

Pimekroliimus on lipofiilne põletikuvastane askomütsiinmakrolaktaami derivaat ning põletikueelsete põletikumediaatorite tsütokiinide produktsiooni ja vabanemise rakuselektiivne inhibiitor. Pimekroliimus seostub kergesti makrofiilin-12-ga ja inhibeerib kaltsiumsõltuva fosfaataas kaltsineuriini. Selle tulemusena blokeeritakse tsütokiinide süntees T-lümfotsüütides.

Farmakodünaamilised toimed

Loomkatsetes on ilmnenud pimekroliimuse tugev põletikuvastane toime nahapõletike ravis lokaalsel ja süsteemsel manustamisel. Loomuuringud allergilise kontaktdermatiidiga sigadel on näidanud, et paiksetl manustatud pimekroliimus omab sama tõhusat toimet kui tugevatoimelised kortikosteroidid. Erinevalt kortikosteroididest ei põhjusta pimekroliimus sigadel naha atroofiat ega mõjuta närilistel naha Langerhansi rakke.

Pimekroliimuse manustamine ei takistanud primaarse immuunvastuse teket ega mõjutanud lümfisõlmi näriliste kontaktdermatiidi korral. Paiksetl manustatud pimekroliimus imendub nahas sama hästi kui kortikosteroidid, kuid erinevalt viimastest ei tungi pimekroliimus enamasti läbi naha, mistõttu selle süsteemne imendumine on väga madal.

Seega on pimekroliimusel nahaselektiivsed farmakoloogilised omadused, mis erinevad kortikosteroidide omadustest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes II ja III faasi uuringutes on uuritud Elidel'i efektiivsust ja ohutust rohkem kui 2000 patsiendil, sh imikutel (≥ 3 kuud), lastel, noorukitel ja täiskasvanutel. Rohkem kui 1500 nendest patsientidest raviti Elidel'iga ja rohkem kui 500 patsienti kontrollgrupis raviti platseeboga ja/või paiksete kortikosteroididega.

Lühiajaline ravi

Lapsed ja noorukid: viidi läbi kaks 6-nädalast kontrollgrupiga kliinilist uuringut, milles osales kokku 403 last vanuses 2...17 eluaastat. Patsiente raviti Elidel'iga kaks korda ööpäevas. Alljärgnevas tabelis on esitatud nende uuringute koondtulemused.

Imikud: sarnases uuringus uuriti 6 nädala vältel 186 väikelast vanuses 3...23 kuud.

Nendes kolmes kuuenädalases uuringus olid efektiivsuse tulemusnäitajad järgmised:

Tulemusnäitaja	Kriteeriumid	Lapsed ja noorukid			Imikud		
		Elidel 1% (n=267)	Kontroll-grupp (n=136)	p-väärtus	Elidel 1% (n=123)	Kontroll-grupp (n=63)	p-väärtus
IGA*:	Täielik või peaaegu täielik paranemine ¹	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	< 0,001
IGA*:	Paranemine ²	59,9%	33%	ei määratud	68%	40%	ei määratud
Sügelus:	Puudub või on vähene	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	< 0,001
EASI**:	Üldine (keskmise muutuse %) ³	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI**:	Pea/kael (keskmise muutuse %) ³	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

* uuringu läbiviija üldine hinnang (ingl k *Investigators Global Assessment*)

** ekseemi leviku ja raskusastme indeks (ingl k *Eczema Area Severity Index*): keskmine muutuse % kliinilises sümptomatoloogias (erüteem, infiltratsioon, ekskoriatsioon, lihhenisatsioon) ja nahapinna haaratus

¹: p-väärtus (CMH testil põhinev)

²: paranemine uurija hinnangul võrreldes uuringu algusega

³: p-väärtus EASI ANCOVA mudeli põhjal uuringu 43. päeval

Oluline sügelemise vähenemine oli märgatav esimese ravinädala jooksul 44% lastel ja noorukitel ning 70% imikutel.

Täiskasvanud: Elidel'i efektiivsus täiskasvanute mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi lühiajalises ravis (3 nädalat) oli väiksem kui 0,1% beetametasoon-17-valeriaadil.

Pikaajaline ravi

Atoopilise dermatiidi pikaajaliseks raviks viidi läbi kaks topeltpimedat uuringut 713 lapsel ja noorukil (2...17-aastased) ning 251 imikul (3...23 kuu vanused). Elidel'i hinnati kui põhiravi.

Elidel'i kasutati sügelemise ja punetuse ilmnemisel atoopilise dermatiidi ägenemise ennetamiseks. Kui raske atoopilise dermatiidi sümptomid ei taandunud Elidel'i kasutamisel, jätkati ravi keskmise tugevusega paiksete kortikosteroididega. Kui atoopilise dermatiidi ägenemise puhul alustati ravi kortikosteroididega, siis ravi katkestati. Topeltpimekatse huvides manustasid kontrollgrupi patsiendid platseebot (Elidel'i baaskreemi).

Mõlemas uuringus täheldati pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud patsientidel oluliselt vähem atoopilise dermatiidi ägenemisi ($p < 0,001$); pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud patsientidel oli paranemine efektiivsem ka kõikide sekundaarsete efektiivsusnäitajate osas (ekseemi leviku ja raskusastme indeks, uuringu läbiviija üldine hinnang, patsiendi hinnang), pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud patsientidel taandus nahasügelus nädala jooksul. Pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud hulgast oli kontrollgrupiga võrreldes statistiliselt oluliselt enam neid, kellel ei olnud tekkinud haiguse kliinilist ägenemist pärast 6-kuulist ravi (vastavalt 61% Elidel'iga ravitud last vs 34% kontrollgrupi last ning 70% Elidel'iga ravitud imikut vs 33% kontrollgrupi imikut) ja pärast 12-kuulist ravi (vastavalt 51% Elidel'iga ravitud last vs 28% kontrollgrupi last ning 57% Elidel'iga ravitud imikut vs 28% kontrollgrupi imikut).

Pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud hulgast oli kontrollgrupiga võrreldes statistiliselt oluliselt enam neid, kes ei vajanud kortikosteroidide esimese 12 kuu jooksul (vastavalt 57% Elidel'iga ravitud last vs 32% kontrollgrupi last ning 64% Elidel'iga ravitud imikut vs 35% kontrollgrupi imikut). Pimekroliimuse 1% kreem oli püsivalt efektiivne kogu uuringuperioodi vältel.

Sarnase ülesehitusega randomiseeritud topeltpime kontrollgrupiga (baaskreem) 6-kuuline uuring viidi läbi 192 keskmise kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsiendil. Paikset kortikosteroidravi vajasid 24-nädalase raviperioodi vältel Elidel'iga ravitud patsiendid $14,2 \pm 24,2\%$ -l ravipäevadest ja kontrollgrupi patsiendid $37,2 \pm 34,6\%$ -l ravipäevadest ($p < 0,001$). 50% pimekroliimuse 1% kreemiga ravitud patsientidel ei esinenud raviperioodil haiguse ägenemist, võrreldes 24%-ga kontrollgrupi patsientidel.

Üheaastases topeltpimeuuringus keskmise kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientidel uuriti võrdlevalt Elidel'i ja 0,1% triamtsinoloonatsetoniidkreemi (manustati kehatüvele ja jäsemetele) ja 1% hüdrokortisoonatsetaat-kreemi (manustati näole, kaelale ja nahavoltidesse) kombinatsiooni efektiivsust. Nii pimekroliimuse 1% kreemi kui ka paiksete kortikosteroidide kasutamisel ei olnud piiranguid. Kontrollgrupi patsientidest pooled vajasid kortikosteroidravi enam kui 95% raviperioodist. Selgus, et keskmise kuni raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientide pikaajalises ravis (52 nädalat) oli pimekroliimuse 1% kreemi efektiivsus väiksem kui 0,1% triamtsinoloonatsetoniidi kreemi (manustati kehatüvele ja jäsemetele) ja 1% hüdrokortisoonatsetaadi kreemi (manustati näole, kaelale ja nahavoltidesse) kombinatsioon.

Pikaajaline ohutus

Viieaastane avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuring viidi läbi 2418 kerge kuni mõõduka atoopilise dermatiidiga väikelapsel, kes uuringusse kaasamise ajal olid vanuses 3 kuud kuni < 12 kuud. Esmaseks eesmärgiks oli võrrelda ohutust kõrvaltoimete hindamise teel ning ravi mõju arenevale immuunsüsteemile ja kasvukiirusele. Lapsed randomiseeriti saama Elidel'i (n = 1205; haiguse ägenemisi raviti lühiajaliselt paiksete kortikosteroididega) või kerge/keskmise tugevusega paikseid kortikosteroide (n = 1213).

Elidel oli hästi talutav kerge kuni mõõduka atoopilise dermatiidiga lastel, kes uuringu alustamisel olid vanuses 3 kuni 12 kuud. Kõrvaltoimete profiil ja esinemissagedused olid kahes ravirühmas sarnased. Süsteemse immuunsuse hindamisel halvenemist ei täheldatud ning atoopilise dermatiidiga patsientidel, kes said ravi pimekroliimuse 1% kreemi või paikse kortikosteroidiga, kujunes normaalne immuunvastus ja vaktsiini antigeenide suhtes tekkis efektiivne immuunsus. Kasvukiiruses ei täheldatud ilmseid erinevusi.

Spetsiaalsed uuringud

Talutavuse uuringutes ei ole ilmnenud Elidel'i kontakt sensibiliseerivat, fototoksilist või fotosensibiliseerivat toimet, samuti ei täheldatud kumulatiivseid ärritusnähte.

Elidel'i võimalikku naha atroofiat tekitavat toimet inimestel uuriti võrdlevalt keskmise- ja tugevatoimeliste paiksete kortikosteroididega (beetametason-17-valeriaat 0,1% kreem, triamtsinoloonatsetoniid 0,1% kreem) ja baaskreemiga 16 tervel vabatahtlikul 4 nädala vältel. Mõlemad paiksed kortikosteroidid põhjustasid märgatavalt enam naha paksuse vähenemist, mõõdetuna ehograafiliselt, võrreldes pimekroliimuse 1% kreemi ja baaskreemiga, kus naha paksuse vähenemist ei tekkinud.

Lapsed

Asjakohaste uuringute tulemused imikute, laste ja noorukite kohta on kirjeldatud täpsemalt eespool lõigus 5.1.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Andmed inimuuringutest

Imendumine täiskasvanutel

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 12 atoopilise dermatiidiga täiskasvanul, kellele manustati Elidel'i 2 korda ööpäevas 3 nädala vältel. Kahjustatud keha pindala (*body surface area*, BSA) oli vahemikus 15...59%. 77,5%-l uuritustest oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml ning 99,8%-l alla 1 ng/ml. Kõrgeim registreeritud pimekroliimuse kontsentratsioon veres esines ühel patsiendil: 1,4 ng/ml.

40 täiskasvanud patsiendil, keda raviti Elidel'iga kuni 1 aasta ja kellel oli uuringu alguses kahjustatud BSA 14...62%, oli 98%-l pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon veres 0,8 ng/ml esines ainult 2 patsiendil 6. ravinädalal. 12 ravikuu jooksul ei esinenud ühelgi patsiendil ravimi kontsentratsiooni suurenemist veres. Kaheksal täiskasvanud, atoopilise dermatiidiga patsiendil, kellel oli võimalik mõõta süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi hulka (AUC), olid need väärtused 0...12 tunni jooksul 2,5...11,4 ng h/ml.

Imendumine väikelastel, lastel ja noorukitel

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 58 lapsel vanuses 3 kuud kuni 14 aastat, neist 41 olid alla 2-aastased. Kahjustatud BSA oli vahemikus 10...92%. Neid lapsi raviti Elidel'iga 2 korda ööpäevas 3 nädala jooksul. Viis (8,6%) patsienti 58-st said ravi vastavalt vajadusele kuni 1 aasta jooksul; neist 2 patsienti olid vanuses ≥ 3 kuni ≤ 6 kuud ja 3 patsienti vanuses > 6 kuni ≤ 12 kuud.

Pimekroliimuse kontsentratsioon veres oli püsivalt madal ning seda ei mõjutanud ravitud lesioonide ulatus ega ravi kestus. Ravimi mõõdetavad kogused veres sarnanesid täiskasvanud patsientide vastavate näitajatega.

Ligikaudu 67% juhtudest oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml ning väikelastel (vanuses 3 kuni 23 kuud) jäi see alla 2 ng/ml 93% analüüsides.

Vanuserühmas ≥ 3 kuni ≤ 6 kuud oli pimekroliimuse kontsentratsioon alla 0,5 ng/ml 31% vereanalüüsides ning alla 2,0 ng/ml 90% juhtudest; suurim kontsentratsioon veres (4,14 ng/ml) mõõdeti ühe patsiendi analüüsis, kuid sel juhul oletati kontamineerumist veenipunktsiooni käigus. Vanuserühmas > 6 kuni ≤ 12 kuud oli pimekroliimuse kontsentratsioon alla 0,5 ng/ml 66% vereanalüüsides ning alla 2,0 ng/ml 90% juhtudest; suurim kontsentratsioon veres (2,6 ng/ml) mõõdeti ühe patsiendi analüüsis.

Väikelastel vanuses > 12 kuni < 24 kuud oli pimekroliimuse kontsentratsioon alla 0,5 ng/ml 80% vereanalüüsides ning alla 2,0 ng/ml 97% juhtudest. Selles vanuserühmas oli pimekroliimuse maksimaalne kontsentratsioon 2,0 ng/ml, mis esines ühes analüüsis.

Viiel lapsel, keda raviti 1 aasta jooksul (neist 2 olid vanuses ≥ 3 kuni ≤ 6 kuud ja 3 vanuses > 6 kuni ≤ 12 kuud), püsis ravimi kontsentratsioon veres madal (maksimaalne kontsentratsioon oli 1,94 ng/ml ühe ≥ 3 kuni ≤ 6 kuu vanuse patsiendi analüüsis). 12 ravikuu jooksul ei esinenud ühelgi patsiendil ravimi kontsentratsiooni suurenemist veres.

Lastel ja noorukitel (2...14-aastased) oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml 68% juhtudest ning alla 2 ng/ml 99% kõigist analüüsides; maksimaalne kontsentratsioon veres oli 2,0 ng/ml, mis mõõdeti ühel patsiendil.

Kaheksal lapsel vanuses 2...14 aastat kõikusid süsteemsesse ringluse jõudva ravimi kontsentratsioonid (AUC) 0...12 tunni jooksul 5,4...18,8 ng h/ml. AUC väärtused patsientidel, kelle kahjustatud BSA ravi eelselt oli $< 40\%$, olid võrreldavad nendega, kelle kahjustatud BSA oli $\geq 40\%$.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes oli maksimaalne ravitud keha pindala 92% ning III faasi uuringutes kuni 100%.

Jaotumine

Kuna pimekroliimusel on selektiivne toime nahale, siis pärast paikset manustamist on ravimi kontsentratsioon veres väga madal. Seetõttu ei saa pimekroliimuse paikse manustamise korral ravimi süsteemset metabolismi hinnata.

In vitro plasma proteiinide sidumise uuringud on näidanud, et 99,6% plasmas sisalduvast pimekroliimusest on seotud valkudega. Enamus plasmas sisalduvast pimekroliimusest on seotud erinevate lipoproteiinidega.

Biotransformatsioon

Pärast tervetele katsealustele ühekordse suukaudse radioloogiliselt märgistatud pimekroliimuse manustamist leiti verest pimekroliimust peamiselt muutumatul kujul ning lisaks väheses koguses mitmeid mõõduka polaarsusega, peamiselt O-demetüleerimise ja oksügenisatsiooni tulemusel tekkinud metaboliite.

In vitro uuringutes ei sedastatud ravimi metaboliseerumist inimese nahas.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist eritusid radioloogiliselt märgistatud ravimi aktiivsed metaboliidid peamiselt väljaheitega (78,4%) ja ainult väike osa uriiniga (2,5%). Kokku eritus radioloogiliselt märgistatud ravimit keskmiselt 80,9% ulatuses. Pimekroliimust muutumatul kujul uriinist ei leitud ning väljaheites oli seda vähem kui 1%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pimekroliimusel ei täheldatud geenitoksilist, antigeenset, fototoksilist, fotoallergeenset või fotokartsinogeenset toimet. Paiksel manustamisel ei täheldatud rottidel ja küülikutel võimalikku embrüo-/lootetoksilist toimet ning hiirtel ja rottidel kartsinogeenset toimet.

Minisigadele ühekordselt 22-tunnise semioklusioonina paiksel manustatud pimekroliimuse biosaadavus oli 0,03%. Ravimi aktiivsete metaboliitide (peamiselt pimekroliimus muutumatul kujul) hulk nahas manustamiskohal oli praktiliselt konstantne 10 päeva jooksul.

Toimet reproduktiivsüsteemile ja suguhormoonide sünteesile täheldati emastel ja isastel rottidel korduvtoksilisuse uuringutes, kui pimekroliimust manustati suukaudselt 10 või 40 mg/kg ööpäevas (s.o. 20...60-kordne maksimaalne ekspositsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel). Sarnaseid tulemusi saadi fertiilsuse kliinilises uuringus. Pimekroliimuse annus, mille puhul ei täheldatud emasloomade fertiilsust mõjutavaid toimeid, oli 10 mg/kg ööpäevas (s.o. 20 kordne maksimaalne ekspositsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel). Suukaudses embrüotoksilisuse uuringus küülikutel täheldati annuse 20 mg/kg ööpäevas juures ema toksilisusega seotud suuremat resorptsiooni määra (s.o 7-kordne maksimaalne ekspositsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel), kusjuures keskmine elusloodete arv jäi konstantseks.

Annusest sõltuvat lümfoomijuhtude esinemissageduse suurenemist täheldati ahvidel 39 nädalases suukaudse manustamisega toksikoloogilises uuringus kõikide annuste puhul. Mõnedel katseloomadel täheldati pärast manustamise lõpetamist paranemise tunnuseid ja/või vähemalt osalist nähtude taandumist. Ebaõnnestunud NOAEL (annus, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid) tuletamine on tingitud erinevast mittekartsinogeensetest tasemest ahvidel ja ekspositsioonist patsientidel. LOAEL (madalaim tase, millel täheldati kõrvaltoimeid) süsteemne ekspositsioon 15 mg/kg ööpäevas oli 31 korda kõrgem inimesel (pediaatriline patsient) täheldatud maksimaalsest ekspositsioonist. Ohutust inimesele ei saa täielikult välistada, kuna paikne immunosupressiivne toime pimekroliimuse kreemi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

keskmise ahelaga triglütseriidid
oleüülalkohol
propüleenglükool (E1520)
stearüülalkohol
tsetüülalkohol
mono- ja diglütseriidid
tsetostearüülsulfaatnaatrium
bensüülalkohol
veevaba sidrunhape
naatriumhüdrosiid
puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat. Pärast tuubi esmakordset avamist: 12 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumtuubid seesmise fenoolpoksü-kaitsekihiga ja polüpropüleenist keeratava korgiga.

Tuubid 5, 15, 30, 60 või 100 grammi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Meda Pharma
Mūkusalas 101
Rīga LV 1004
Lāti
Tel: +371 676 16 137

8. MÜÜGILOA NUMBER

428603

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.12.2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2021