

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Elidel 10 mg/g emulsiovoide

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emulsiovoidetta sisältää 10 mg pimekrolimuusia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg bentsyylialkoholia, 40 mg setyylialkoholia, 40 mg stearyylialkoholia ja 50 mg propyleeniglykolia (E1520) per 1 g emulsiovoidetta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkea ja tasa-aineinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean atooppisen ihottuman hoito 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun paikallisesti käytettävien kortikosteroidien käyttö ei ole suositeltavaa tai mahdollista. Tällaisia tapauksia ovat esimerkiksi:

- potilas ei siedä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja
- paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei saavuteta riittävää vastetta
- kasvojen ja kaulan alueen hoito, jolloin pitkäkestoinen, jaksottainen, paikallisesti käytettävä kortikosteroidihoito saattaa olla epätarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Elidel -hoidon voi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

Elideliä voidaan käyttää lyhytaikaisesti atooppisen ihottuman oireiden ja ihomuutosten hoitoon ja jaksottaiseen pitkäaikaishoitoon lehdusten ehkäisemiseksi.

Elidel -hoito tulee aloittaa heti atooppisen ihottuman ensimmäisten oireiden ja ihomuutosten ilmetessä. Elideliä tulee käyttää vain ihottuma-alueille. Oireita hoidettaessa tulee hoitoajan olla mahdollisimman lyhyt. Potilaan tai huoltajan tulee lopettaa Elidelin käyttö, kun oireet ja ihomuutokset ovat hävinneet. Hoidon tulee olla jaksottaista ja lyhytkestoista, ei jatkuva.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot tukevat jaksottaista hoitoa Elidelillä 12 kuukauteen asti.

Jos kuuden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ei havaita merkkejä paranemisesta, tai jos sairaus pahenee, tulee Elidel -hoito keskeyttää. Atooppisen ihottuman diagnoosi tulee vahvistaa, ja harkita muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä.

Aikuiset

Ohut kerros Elideliä levitetään ihottuma-alueelle kahdesti vuorokaudessa ja hierotaan kevyesti ja täydellisesti ihoon. Elideliä tulee käyttää kaikille ihottuma-alueille kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoito tulee lopettaa.

Elideliä voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien pää ja kasvot, kaula sekä taivealueet, limakalvoja lukuun ottamatta. Elideliä ei tule käyttää okklusion alla (ks. kohta 4.4).

Atooppisen ihottuman (ekseeman) pitkäaikaishoidossa Elidel -hoito tulee aloittaa atooppisen ihottuman ensimmäisten ihomuutosten ja oireiden ilmaantuessa lehdusten ehkäisemiseksi. Elideliä tulee käyttää kahdesti päivässä.

Kosteusvoiteita voidaan käyttää heti Elidelin käytön jälkeen.

Lapset

Elidelin käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella ennen kuin lääkkeen käytöstä tälle potilasryhmälle saadaan lisää tietoa. Lasten (2 – 11 vuotta) ja nuorten (12 – 17 vuotta) annostus ja antotapa ovat samat kuin aikuisten.

Iäkkäät potilaat

Atooppista ihottumaa (ekseemaa) esiintyy harvoin yli 65-vuotiailla potilailla. Elidelin kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat potilaat.

Antotapa

Elideliä levitetään ihottuma-alueelle ohueti kahdesti vuorokaudessa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys pimekrolimuusille, muille makrolaktaameille tai jollekin apuaineelle. Apuaineet, ks. 6.1.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Elideliä ei tule käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajaus tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Pitkäaikaisvaikutusta ihon paikalliseen immuunivasteeseen ja ihon maligniteettien esiintyvyyteen ei tunneta. Elideliä ei tule levittää leesioihin, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai pre-maligneja.

Elideliä ei tule käyttää alueille, joilla on akuutti ihon virusinfektio (herpes simplex, vesirokko).

Elidelin turvallisuutta ja tehokkuutta kliinisesti infektoituneen atooppisen ihottuman hoidossa ei ole tutkittu. Hoidettavien alueiden kliiniset infektiot tulee parantua ennen Elidel -hoidon aloittamista.

Koska potilaat, joilla on atooppinen ihottuma, ovat alttiita pinnallisille ihoinfektioille, mukaan lukien eczema herpeticum (Kaposin variselliforminen eruptio), saattaa Elidel -hoitoon liittyä suurentunut herpes simplex -virusinfektion tai eczema herpeticumin (ilmenee vesikulaaristen ja erosiivisten leesioden nopeana leviämisenä) riski. Jos potilaalla on herpes simplex -ihoinfektio, tulee Elidel -hoito infektoituneella alueella keskeyttää, kunnes virusinfektio on parantunut.

Ihon bakteeri-infektion (märkärupi) riski saattaa olla suurentunut Elidel -hoidon aikana potilailla, joilla on vaikea atooppinen ihottuma.

Elidelin käyttö saattaa aiheuttaa lieviä ja ohimeneviä hoitokohdan reaktioita, kuten lämmöntunnetta ja/tai polttavaa tunnetta. Jos levityskohdan reaktio on vaikea, tulee hoidon riski-hyöty-suhde arvioida uudelleen.

Aineen joutumista silmiin tai limakalvolle on vältettävä. Jos emulsioidetta joutuu vahingossa näille alueille, se tulee pyyhkiä huolellisesti pois ja/tai huuhtoa vedellä.

Lääkäreiden tulee neuvoa potilaita suojautumaan asianmukaisesti auringolta, esimerkiksi vähentämään auringossa oleskelua, käyttämään aurinkovoidetta ja peittämään iho asianmukaisella vaateuksella (ks. kohta 4.5).

Elidel sisältää setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita (esim. kosketushottumaa) sekä bentsyylialkoholia, joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita ja lievää paikallista ärsytystä. Elidel sisältää myös propyleeniglykolia (E1520), joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

Elidel sisältää vaikuttavana aineena pimekrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Elinsiirtopotilailla systeemisten kalsineuriinin estäjien aikaansaaman pitkäkestoisen voimakkaan systeemisen immunosuppression on havaittu lisäävän lymfooman ja ihomaligniteettien riskiä.

Pimekrolimuusi -emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja kuten iholymfoomia, muita lymfoomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa atooppista ihottumaa Elidelillä, ei merkittäviä systeemisiä pimekrolimuusipitoisuuksia ole kuitenkaan havaittu.

Kliinisissä tutkimuksissa Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käytön aikana raportoitiin 14/1544 (0,9%) lymfadenopatia -tapauksia. Nämä lymfadenopatia -tapaukset liittyivät usein infektioihin ja niiden todettiin paranevan asianmukaisella antibiootihoidolla. Näistä 14 tapauksesta suurimmalla osalla lymfadenopatian etiologia oli joko selvä tai sen tiedettiin paranevan. Potilaiden, joille kehittyi Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käytön aikana lymfadenopatia, tulisi tutkituttaa sairautensa etiologia. Elidel 10 mg/g emulsiovoiteen käyttö tulisi keskeyttää, jos lymfadenopatian etiologia on epäselvä tai jos kyseessä on akuutti mononukleosis. Potilaita, joille kehittyi lymfadenopatia, tulisi seurata lymfadenopatian paranemisen varmistamiseksi.

Ryhmät, joilla systeemisen altistuksen riski saattaa olla suurentunut

Elideliä ei ole tutkittu Nethertonin oireyhtymää sairastavilla potilailla. Koska pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen saattaa tässä sairauksessa lisääntyä, ei Elideliä suositeta käytettäväksi Nethertonin oireyhtymää sairastaville potilaille.

Koska Elidelin turvallisuutta erythrodermiapotilailla ei ole vahvistettu, valmisteen käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositeta.

Elidelin käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeen käyttöä ei suositeta.

Systeemiset pitoisuudet saattavat suurentua potilailla, joilla ihotulehdus on vaikea ja/tai iho on vaurioitunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia Elidelin ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu systemaattisesti. Pimekrolimuusi metaboloituu yksinomaan CYP 450 3A4 -entsyymien kautta. Yhteisvaikutukset Elidelin ja systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden välillä ovat epätodennäköisiä pimekrolimuusin erittäin vähäisen imeytymisen vuoksi (ks. kohta 5.2).

Tämänhetkisten tietojen perusteella Elideliä voidaan käyttää samanaikaisesti antibioottien, antihistamiinien ja suun tai nenän kautta annosteltavien / inhaloitavien kortikosteroidien kanssa.

Pimekrolimuusin erittäin vähäisestä imeytymisestä johtuen mahdollinen systeeminen yhteisvaikutus Elidelin ja rokottamisen välillä on epätodennäköinen. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi potilaille joiden ihottuma on laaja-alainen, suositetaan rokotteen antamista hoitotauon aikana.

Pimekrolimuusin levittämistä ihoalueelle, jossa on rokotuksesta johtuva ihoreaktio, ei ole tutkittu, eikä sitä siksi suositella.

Immunosuppressiivisten hoitomuotojen, kuten UVB, UVA, PUVA, atsatiopriini ja siklosporiini A, samanaikaisesta käytöstä atooppisen ekseeman hoidossa ei ole kokemusta.

Elidel ei ole osoittautunut fotokarsinogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3). Koska ei kuitenkaan tiedetä päteekö tieto myös ihmisiin, tulee ihon liiallista altistamista ultraviolettisäteilylle, mukaan lukien solarium tai PUVA-, UVA- tai UVB-hoito, Elidel -hoidon aikana välttää.

Pian alkoholin käytön jälkeen on harvinaisina tapauksina huomattu punastumista, ihottumaa, polttelua, kutinaa tai turvotusta potilailla, jotka käyttävät pimekrolimuusia (katso kohta 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Elidelin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa, joissa voidetta on käytetty iholle, ei ole tullut ilmi alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Eläinkokeissa, joissa Elideliä on annosteltu suun kautta, on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä Elidelistä on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Elideliä ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Eläintutkimuksia pimekrolimuusin erittymisestä maitoon paikallisen käytön yhteydessä ei ole tehty. Elidelin käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittyykö paikallisesti käytetty pimekrolimuusi äidinmaitoon.

Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä Elidelistä on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Elideliä imettäville naisille.

Imettävät äidit voivat käyttää Elideliä, mutta heidän ei pidä levittää Elideliä rintoihin, jotta vauva ei saa tahattomasti Elideliä suun kautta.

Hedelmällisyys

Pimekrolimuusin vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Elidelillä ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat levityskohdan reaktiot, joita ilmoitettiin noin 19 %:lla Elideliä saaneista potilaista ja 16 %:lla vertailuryhmien potilaista. Nämä reaktiot ilmenivät yleensä hoidon alkuvaiheessa ja olivat lieviä/kohtalaisia ja lyhytkestoisia.

Haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaisessa järjestyksessä, yleisin ensimmäisenä, käyttäen seuraavaa luokittelua: *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$); *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *melko harvinainen* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); *harvinainen* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), *hyvin harvinainen* ($< 1/10\,000$); *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot	
Melko harvinainen	Ontelossyylä
Immuunijärjestelmä	
Erittäin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot, myös vakavat muodot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Harvinainen	Alkoholi-intoleranssi (useimmissa tapauksissa kasvojen punoitus, ihottuma, kuumotus, kutina tai turvotus pian alkoholin nauttimisen jälkeen)
Iho ja ihonalainen kudosis	
Yleinen	Ihon infektiot (follikuliitti)
Melko harvinainen	Furunkkeli, märkärupi, herpes simplex, herpes zoster, Kaposin variselliforminen eruptio (eczema herpeticum), ihon papillooma ja sairauden paheneminen
Harvinainen	Allergiset reaktiot (esim. ihottuma, nokkosihottuma, angioedeema), ihon värimuutokset (esim. hypopigmentaatio tai hyperpigmentaatio)
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Polttava tunne levityskohdassa

Yleinen	Levityskohdan reaktiot (ärsytys, kutina ja punoitus)
Melko harvinainen	Levityskohdan oireet (ihottuma, kipu, parestesia, hilseily, kuivuminen, turvotus)

Markkinoilletulon jälkeen: Pimekrolimuusi -emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja, esim. iholymfomia, muita lymfomia ja ihosyöpiä (ks. kohta 4.4). Imusolmukesairautta on havaittu markkinoille tulon jälkeen ja kliinisissä tutkimuksissa. Sen yhteyttä Elidel-hoittoon ei kuitenkaan ole voitu osoittaa (katso kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Elidelin yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Tapauksia, joissa voidetta on vahingossa nielty, ei ole ilmoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet. Ihottumalääkkeet, lukuun ottamatta kortikosteroideja. ATC-koodi: D11AH02

Vaikutusmekanismi

Pimekrolimuusi on lipofiilinen anti-inflammatorinen askomysiini-makrolaktaamijohdos ja soluselektiivinen tulehdusta edistävien sytokiinien tuotannon ja vapautumisen estäjä.

Pimekrolimuusi sitoutuu suurella affiniteetilla makrofiliini-12:iin estäen kalsiumista riippuvaista fosfataasia, kalsineuriinia. Tämän seurauksena se estää tulehduksellisten sytokiinien synteesiä T-soluissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pimekrolimuusilla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ihotulehdusten eläinmalleissa paikallisen ja systeemisen käytön jälkeen. Allergisen kosketusekseman sikamallissa paikallinen pimekrolimuusi on yhtä tehokas kuin vahvat kortikosteroidit. Toisin kuin kortikosteroidit, pimekrolimuusi ei aiheuta ihoatrofiaa sioilla, eikä vaikuta Langerhansin soluihin hiiren ihossa.

Pimekrolimuusi ei heikennä primaari-immuunivastetta eikä vaikuta imusolmukkeisiin hiirellä allergisessa kosketuseksemassa. Paikallisesti käytettynä pimekrolimuusi imeytyy vastaavalla tavalla kuin kortikosteroidit ihmisen ihoon, mutta läpäisee sen paljon heikommin. Tämä viittaa siihen, että pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä.

Yhteenvedona, pimekrolimuusilla on ihoselektiivinen farmakologinen profiili, joka poikkeaa kortikosteroideista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Elidelin teho- ja turvallisuusprofiilia on tutkittu II:n ja III:n vaiheen tutkimuksissa, joihin osallistui yli 2000 potilasta, mukaan lukien pikkulapsia (≥ 3 kuukautta), lapsia, nuoria ja aikuisia. Yli 1500:ta näistä potilaista

hoidettiin Elidelillä ja yli 500 potilasta sai vertailuhoitoa, joka oli joko Elidel-vehikkeli ja/tai paikallinen kortikosteroidi.

Lyhytaikainen (akuutti) hoito

Lapset ja nuoret: Kahteen 6 viikon vehikkelikontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 403 iältään 2 - 17 - vuotiasta lapsipotilasta. Potilaita hoidettiin kahdesti vuorokaudessa Elidelillä. Molempien tutkimusten tiedot yhdistettiin.

Pikkulapset: Tehtiin vastaava kuuden viikon tutkimus, johon osallistui 186 iältään 3 - 23 kuukautta olevaa potilasta.

Näissä kolmessa kuuden viikon tutkimuksessa tehon päätemuuttujien tulokset olivat seuraavat:

Päätemuuttuja	Kriteerit	Lapset ja nuoret			Pikkulapset		
		Elidel 1 % (n = 267)	Vehikkeli (n=136)	p-arvo	Elidel 1 % (n = 123)	Vehikkeli (n = 63)	p-arvo
IGA*:	Parantunut tai lähes parantunut ¹	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Kohentunut ²	59,9 %	33 %	Ei tehty	68 %	40 %	Ei tehty
Kutina:	Ei lainkaan tai lievä	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	< 0,001
EASI°:	Kokonais (keskimääräinen muutos %) ³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	< 0,001
EASI°:	Pää/kaula (keskimääräinen muutos %) ³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	< 0,001

* Investigators Global Assessment

° Eczema Area Severity Index (EASI) : keskimääräinen muutos % kliinisissä merkeissä (eryteema, infiltraatio, ekskoriaatio, likenifikaatio) ja infektoituneen ihon pinta-alassa

¹: p-arvo keskuksittain stratifioidusta CMH-testistä

²Kohentunut = IGA pienempi kuin lähtötasolla

³: p-arvo EASI:n ANCOVA-mallista päivänä 43 (päätemuuttuja), faktoreina keskus ja hoito ja kovariaattina EASI-lähtötaso (päivä 1);

Kutinan merkitsevää lievenemistä havaittiin ensimmäisen hoitoviikon aikana 44 %:lla lapsista ja nuorista ja 70 %:lla pikkulapsista.

Aikuiset: Aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, Elidel oli lyhytaikaisessa hoidossa (3 viikkoa) vähemmän tehokas kuin 0,1 % betametatsoni-17-valeraatti.

Pitkäaikainen hoito

Elideliä perushoitona arvioitiin kahdessa atooppisen ihottuman pitkäaikaishoitoa koskevassa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 713 lasta ja nuorta (2 – 17 vuotta) ja 251 pikkulasta (3 - 23 kuukautta).

Elideliä käytettiin kutinan ja punoituksen ensi merkkien ilmaantuessa atooppisen ihottuman lehdusten ehkäisemiseksi. Ainoastaan tapauksissa, joissa Elidel ei estänyt lehdusta, aloitettiin hoito keskivahvoilla paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla. Elidel -hoito keskeytettiin, kun lehdusten hoito kortikosteroideilla aloitettiin. Vertailuryhmä sai Elidel -vehikkelä tutkimusten sokkouttamiseksi.

Molemmassa tutkimuksessa lehdusten määrä väheni merkitsevästi enemmän (p < 0,001) Elidel -ryhmässä. Elidel -hoito osoittautui tehokkaammaksi kaikissa toissijaisissa arvioinneissa (Eczema Area Severity Index -arviointi, tutkijan yleisarvio, tutkimushenkilön arviointi); kutina saatiin hallintaan viikossa Elidelillä. Suurempi osa Elidelillä hoidetuista potilaista säästy lehduksista 6 kuukautta [lapset (61 % Elidel vs 34 % vertailuryhmä); pikkulapset (70 % Elidel vs 33 % vertailuryhmä)] ja 12 kuukautta [lapset (51 % Elidel vs 28 % vertailuryhmä), pikkulapset (57 % Elidel vs 28 % vertailuryhmä)].

Elidel vähensi paikallisten kortikosteroidien käyttöä. Suurempi osa Elidelillä hoidetuista potilaista ei käyttänyt kortikosteroideja 12 kuukauden aikana (lapset: 57 % Elidel vs 32 % vertailuryhmä, pikkulapset: 64 % Elidel vs 35 % vertailuryhmä). Elidelin teho säilyi ajan kuluessa.

Samanlainen 6 kuukautta kestänyt satunnaistettu, kaksoissokko-, vertailuryhmä-, vehikkelikontrolloitu tutkimus tehtiin 192 aikuisella, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Paikallista kortikosteroidilääkitystä käytettiin Elidel -ryhmässä $14,2 \pm 24,2$ % :ssa päivistä 24 viikkoa kestäneen hoitojakson aikana ja vertailuryhmässä $37,2 \pm 34,6$ % :ssa päivistä ($p < 0,001$). Kaikkiaan 50,0 % :lla Elidelillä hoidetuista potilaista ei esiintynyt lainkaan leahduksia, kun vastaava luku vertailuryhmässä oli 24,0 %.

Vuoden kestänyt kaksoisokkotutkimus, jossa verrattiin Elidelä 0,1 % triamsinoloniasetonidiemulsiovoiteeseen (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen (käyttäen kasvoihin, kaulaan ja taivealueisiin), tehtiin aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Sekä Elidelä että paikallisia kortikosteroideja käytettiin rajoituksetta. Puolet vertailuryhmän potilaista sai paikallisia kortikosteroideja yli 95 % tutkimuspäivistä. Aikuisilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, Elidel oli vähemmän tehokas pitkäaikaisessa hoidossa (52 viikkoa) kuin 0,1 % triamsinoloniasetonidiemulsiovoide (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoniasetaattivoide (käyttäen kasvoille, niskaan ja taivealueisiin).

Pitkäaikaiset kliiniset kokeet kestivät vuoden. Lapsipotilaista on kliinistä tietoa 24 kuukauden ajalta.

Annostelua useammin kuin kahdesti päivässä ei ole tutkittu.

Erityistutkimukset

Siedettävyytutkimukset osoittivat, että Elidel ei aiheuta kosketusallergiaa, fototoksisuutta tai valoherkistyneisyyttä, eikä se aiheuta kumulatiivista ärsytystä.

Elidelin kykyä aiheuttaa ihon surkastumista ihmisellä tutkittiin vertaamalla sitä keskivahvoihin ja vahvoihin paikallisesti käytettäviin kortikosteroideihin (beetametasoni-17-valeraatti 0,1 % emulsiovoide, triamsinoloniasetonidi 0,1 % emulsiovoide) ja vehikkeliin 16 terveellä vapaaehtoisella potilaalla, joita hoidettiin 4 viikon ajan. Kaikukuvauksessa mitattuna molemmat paikallisesti käytettävät kortikosteroidit aiheuttivat merkitsevää ihon ohenemista verrattuna Elideliin ja vehikkeliin, jotka eivät aiheuttaneet ihon ohenemista.

Pediatriset potilaat

Pikkulapsilla, lapsilla ja nuorilla tehtyjen tutkimusten tulokset on esitetty kohdassa 5.1.

5.2 Farmakokineetiikka

Tiedot eläimillä

Minisioilla pimekrolimuusin hyötyosuus iholle annostellun kerta-annoksen jälkeen (käyttäen semi-okklusiota 22 tuntia) oli 0,03 %. Vaikuttavan aineen ja sen hajoamistuotteiden määrä ihossa annostelukohdassa (melkein yksinomaan muuttumatonta pimekrolimuusia) pysyi käytännöllisesti katsoen vakiona 10 päivää.

Tiedot ihmisillä

Imeytyminen aikuisilla

Systeemistä altistumista pimekrolimuusille tutkittiin 12 atooppista ihottumaa sairastavalla aikuisella, joita hoidettiin Elidelillä kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan. Hoidettava kehon pinta-ala oli 15 - 59 % koko kehon pinta-alasta. Veren pimekrolimuusipitoisuuksista 77,5 % oli alle 0,5 ng/ml, ja 99,8 % kaikista näytteistä oli alle 1 ng/ml. Suurin yhdeltä potilaalta mitattu veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,4 ng/ml.

40 aikuispotilaasta, joilla oli ihottumaa lähtötilanteessa 14 - 62 % kehon pinta-alasta, ja joita hoidettiin enintään 1 vuoden ajan Elidelillä, 98 % :lla veren pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml. Suurin veren pimekrolimuusipitoisuus, 0,8 ng/ml, mitattiin vain kahdelta potilaalta hoitoviikolla 6. Veren pimekrolimuusipitoisuus ei suurentunut ajan mittaan yhdelläkään potilaalla 12 kuukautta kestäneen hoidon aikana. Kahdeksalla atooppista ihottumaa sairastavalla aikuispotilaalla, joiden AUC-arvot voitiin määrittää, $AUC_{(0-12\text{ h})}$ -arvot olivat 2,5 - 11,4 ng·h/ml.

Imeytyminen lapsilla

Systeemistä pimekrolimuusialtistusta tutkittiin 58 lapsipotilaalla, iältään 3 kuukaudesta 14 vuoteen. Hoidettava ihon pinta-ala oli 10 - 92 % koko kehon pinta-alasta. Lapsia hoidettiin Elidelillä kahdesti päivässä 3 viikon ajan, ja heistä 5 sai hoitoa 1 vuoteen saakka ”tarvittaessa” -periaatteella.

Veren pimekrolimuusipitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä ihottuman määrästä ja hoidon kestosta riippumatta. Ne olivat samalla tasolla kuin aikuispotilailla. Noin 60 % veren pimekrolimuusipitoisuuksista oli alle 0,5 ng/ml ja 97 % kaikista näytteistä oli alle 2 ng/ml. Suurimmat veren pimekrolimuusipitoisuudet, jotka mitattiin kahdelta lapsipotilaalta, iältään 8 kuukaudesta 14 vuoteen, olivat 2,0 ng/ml.

Pikkulapsilla (iältään 3 - 23 kuukautta) suurin yhdeltä potilaalta mitattu pitoisuus oli 2,6 ng/ml. Viidellä vuoden ajan hoidetulla lapsella pitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä (suurin veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,94 ng/ml, 1 potilas). Yhdelläkään potilaista pitoisuus ei suurentunut ajan mittaan 12 kuukauden hoidon aikana.

Kahdeksalla iältään 2 - 14 -vuotiaalla lapsipotilaalla, $AUC_{(0-12h)}$ -arvot olivat 5,4 - 18,8 ng·h/ml. AUC-arvot potilailla, joilla oli ihottumaa < 40 % kehon pinta-alasta, olivat verrattavissa sellaisten potilaiden arvoihin, joilla oli ihottumaa \geq 40 % kehon pinta-alasta.

Suurin pimekrolimuusilla hoidettu kehon pinta-ala oli kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa 92 % ja III:n vaiheen tutkimuksissa 100 %.

Jakautuminen

Ihoselektiivisyyden vuoksi pimekrolimuusin pitoisuus veressä on paikallisen annon jälkeen erittäin pieni. Siksi pimekrolimuusin metaboliaa ei pystytty määrittämään paikallisen annon jälkeen. *In vitro* plasman proteiineihin sitoutumiskokeet ovat osoittaneet, että plasman pimekrolimuusi sitoutuu 99,6% proteiineihin. Suurin osa plasman pimekrolimuusista on sitoutunut eri lipoproteiineihin.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti merkittyä pimekrolimuusianton annettiin suun kautta kerta-annoksena terveille tutkimushenkilöille, oli muuttumaton pimekrolimuusi veren merkittävin lääkeaineperäinen komponentti. Lisäksi havaittiin pieniä määriä useita eri metaboliitteja, joiden polaarisuus oli kohtalainen, ja joiden arvioitiin olevan O-demetylaatio- ja oksygenaatio tuotteita. Ihmisihossa ei havaittu pimekrolimuusin metaboliaa *in vitro*.

Eliminaatio

Lääkeaineperäinen radioaktiivisuus erittyi pääasiassa ulosteeseen (78,4 %) ja vain pieni osa (2,5 %) erittyi virtsaan. Radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 80,9 %. Aktiivista lääkeainetta ei havaittu virtsassa ja alle 1 % ulosteen radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta pimekrolimuusianton.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annostelun toksisuus-, lisääntymistoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa pimekrolimuusianton annosteltiin suun kautta, ilmeni vaikutuksia vasta annoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset. Näin ollen tulokset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä. Pimekrolimuusilla ei ole genotoksisia, antigeenisia, fototoksisia, fotoallergeenisia tai fotokarsinogeenisiä vaikutuksia. Iholle annosteltavan pimekrolimuusin vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen selvittävässä tutkimuksessa, jotka tehtiin rotilla ja kaneilla, ei pimekrolimuusilla havaittu haitallisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa iholle annosteltavalla pimekrolimuusilla ei havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia.

Toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa vaikutukset uros- ja naarasrottien sukuelimiin ja sukupuolihormonien toimintaan tulivat esille käytettäessä oraalista annosta 10 tai 40 mg/kg/vrk (vastaten 20 - 60-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Sama tulos kuvastuu hedelmällisyystutkimuksen tuloksista. Annostaso, joka ei vielä vaikuttanut haitallisesti naaraiden hedelmällisyyteen (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) oli 10 mg/kg/vrk (vastaten 20-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Kaneilla tehdyssä oraaliosassa alkiotoksisuustutkimuksessa annoksella 20 mg/kg/vrk (vastaten 7-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa) havaittiin naaraaseen kohdistuvaan toksisuuteen liittyvä resorptioiden määrän suureneminen; tämä ei vaikuttanut eloonjääneiden sikiöiden keskimääräiseen lukumäärään.

Apinoilla tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä oraalissa toksisuustutkimuksessa havaittiin annosidonnaista nousua lymfoomien esiintyvyydessä kaikilla annoksilla. Joillakin eläimillä havaittiin merkkejä toipumisesta ja/tai ainakin osittaisesta vaikutusten korjaantumisesta lääkkeenannon loputtua. Koska NOAEL-arvoa ei voitu määrittää, ei apinan ei-karsinogeenisen pitoisuuden ja potilasaltistuksen välistä turvallisuusmarginaalia voitu myöskään määrittää. LOAEL systeemisellä altistuksella 15 mg/kg/vrk oli 31 kertaa suurempi kuin ihmisellä (lapsipotilaalla) havaittu suurin systeempitoisuus. Ihmisille aiheutuvaa riskiä ei voida täysin sulkea pois, koska paikallisen immuunivajeen mahdollisuutta pitkäkestoisen pimekrolimuusi -emulsiovoiteen käytön jälkeen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Oleyylialkoholi

Propyleeniglykoli (E1520)

Stearyylialkoholi

Setyylialkoholi

Mono- ja diglyseridit

Natriumsetostearyylisulfaatti

Bentsyylialkoholi

Vedetön sitruunahappo

Natriumhydroksidi

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta. Putkilon avaamisen jälkeen 12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniputkilo, jonka sisäpinnalla fenoli-epoksisuojalakka, ja polypropeenikierrekorkki.

5, 15, 30, 60 ja 100 gramman putkilot.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kosteusvoiteita voi käyttää yhdessä Elidelin kanssa (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Meda Oy

Vaisalantie 4

02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17364

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.09.2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.10.2018