

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elidel, 10 mg/g kreem

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab 10 mg pimekroliimust.

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 2 eluaastat ja vanemad, kui ravi paiksel 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

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. Elidel'i kasutatakse haigusnähtude ägenemisel nii lühikesel ajaperioodil kui võimalik. Pärast sümptomite taandumist peab patsient või hooldaja lõpetama Elidel'i kasutamise. Ravi peab olema vaheaegadega, lühiaegne ja ei tohi olla pidev. Elidel'i määratakse kahjustunud nahapinnale õhukese kihina kaks korda päevas.

Kliinilistest uuringutest on andmeid Elidel kreemi vaheaegadega kasutamisest kuni 12 kuu jooksul.

Kui pärast 6-nädalast ravi ei ole toimunud seisundi paranemist või atoopiline dermatiit ägeneb, tuleb Elidel-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. Elidel kreemi 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

Elidel'i kasutamine alla 2-aastaste laste raviks ei ole soovitatav kuni täiendavate kliiniliste andmete selgumiseni.

Ravimi annustamine lastele (2...11 aastat) ja noorukitele (12...17 aastat) 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.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Elidel'i 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. Elidel'i ei tohi kasutada potentsiaalselt maliigsete või pre-maliigsete nahakahjustuste korral.

Elidel kreemi 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 Elidel'iga 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 Elidel'iga selles nahapiirkonnas katkestada kuni viirusinfektsiooni täieliku paranemiseni.

Raske atoopilise dermatiidi korral võib bakteriaalsete infektsioonide (impetiigo) esinemise risk Elidel-ravi ajal suurenedada.

Elidel kreem võib põhjustada kergeid ja mööduvaid paikseid naha ärritusnähte, näiteks kergelt sooja- ja/või kõrvetustunnet. Ägeda nahareaktsiooni tekkimisel manustamiskohal tuleb kaaluda ravi jätkamise seotud võimaliku riski ja kasu suhet.

Vältida tuleb Elidel'i 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 kreem sisaldab abiainetena tsetüülalkoholi ja stearüülalkoholi, mis võivad põhjustada paikset nahareaktsiooni manustamiskohal. Elidel sisaldab ka propüleenglükooli, mis võib põhjustada nahaärritust.

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

Pimekroliimus-kreemi kasutanud patsientidel on teatatud pahaloomuliste kasvajate juhtude, 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. 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 Elidel 10 mg/g kreemiga 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.

Elidel'i ohutus ei ole kindlaks tehtud erütrodermiaga patsientidel, mistõttu ei ole ravimi 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.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, võib Elidel'i kasutada samaaegselt antibiootikumide, antihistamiinide ja kortikosteroididega (nii suukaudselt, nasaalselt kui ka inhaleeritavalt manustatavad).

Võimalik koostoime vaktsineerimisel on ebatõenäoline, sest ravimi süsteemne imendumine on minimaalne. Seda koostoimet ei ole siiski uuritud. Vaatamata sellele on raske atoopilise dermatiidiga patsientidel soovitatav vaktsineerimine läbi viia ravi vaheajadel.

Pimekroliimuse kandmist vaktsineerimiskohale, seni kuni lokaalne reaktsioon püsib, ei ole uuritud ning seetõttu ei ole soovitatud.

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

Loomkatsetes ei ole leitud Elidel'i fotokartsinogeenset toimet (vt lõik 5.3). Kuna puuduvad samalaadsed uuringud inimestel, siis on Elidel-ravi ajal soovitatav hoiduda naha eksoptsioonist intensiivsele ultraviolettkiirgusele (solaarium, PUVA-, UVA-, UVB-ravi).

Harvadel juhtudel on pimekroliimus-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 Elidel'i kasutamisest raseduse ajal ei ole piisavalt. Elidel'i manustamisel nahale ei täheldatud loomkatsetes otsest või kaudset kahjulikku mõju loote arengule. Suukaudsel manustamisel täheldati loomkatsetes (vt lõik 5.3) kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Arvestades pimekroliimuse minimaalset süsteemset imendumist (vt lõik 5.2) on potentsiaalne risk minimaalne. Siiski pole soovitatav raseduse ajal Elidel'i kasutada.

##### Imetamine

Loomkatseid, mis käsitleksid ravimi eritumist rinnapiima Elidel'i paikse manustamise korral, ei ole läbi viidud ning Elidel'i kasutamist rinnaga toitvatel patsientidel pole uuritud. Pole teada, kas pimekroliimus eritub rinnapiima ravimi paiksel manustamisel.

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

Kui Elidel'i siiski kasutatakse imetamise ajal, 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'i kasutamine reaktsioonikiirust autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Sagedaseima kõrvaltoimena esines paikseid nahareaktsioone manustamiskohal, mida täheldati ligikaudu 19%-l Elidel'iga ravitud patsientidest ja 16%-l kontrollgrupi patsientidest. Paiksed nahareaktsioonid esinesid enamasti ravi alguses, olid kerged või mõõdukad ning ajutise iseloomuga.

Kõrvaltoimete esinemissagedust hinnatakse järgmiselt: 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).

<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Sage	nahainfektsioonid (follikuliit)
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 pigmentatsioonihäired (hüpopigmentatsioon, hüperpigmentatsioon)
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Harv	alkoholi talumatus (enamikul juhtudest ilmes lühikese aja jooksul pärast

	alkohoolse joogi tarvitamist nahaõhetus, lööve, põletustunne, sügelemine või turse)
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Aeg-ajalt	<i>Molluscum contagiosum</i>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	põletustunne manustamiskohal
Sage	nahareaktsioon manustamiskohal (ärritus, sügelus, erüteem)
Aeg-ajalt	manustamiskoha kahjustused (lööve, valulikkus, paresteesia, ketendamine, kuivus, turse)
<b>Immunsüsteemi häired</b>	
Väga harv	anafülaktilised reaktsioonid (ka rasked vormid)

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://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 kaltsiumsoõltuva fosfataasi kaltsineuriini. Selle tulemusena blokeeritakse tsütokiinide süntees T-lümfotsüütides.

#### Farmakodünaamilised toimed

Loomkatsetes on ilmnunud 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 näriliste lümfisõlme atoopilise dermatiidi esinemisel. 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 üle 3-kuulistel imikutel, lastel, noorukitel ja täiskasvanutel. Rohkem kui 1500 patsienti raviti Elidel'iga ja üle 500 patsienti kontrollgrupis raviti platseeboga ja/või paiksete kortikosteroididega.

#### Lühiaegne kasutamine

*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.

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

Nende kuuenädalaste uuringute tulemused olid järgmised:

Tulemus- väljund:	Kriteeriumid	Lapsed ja noorukid			Väikelapsed		
		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 <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	< 0,001
IGA*	Paranemine <sup>2</sup>	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 (keskmine muutuse %) <sup>3</sup>	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI°:	Pea/kael (keskmine muutuse %) <sup>3</sup>	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

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

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

<sup>1</sup>: p-väärtus (CMH testil põhinev)

<sup>2</sup> Paranemine uurija hinnangul võrreldes uuringu algusega

<sup>3</sup>: p-väärtus EASI ANCOVA mudeli põhjal uuringu 43. päeval

Oluline sügelemise vähenemine oli märgatav esimese nädala jooksul 44% lastel ja noorukitel ning 70% väikelastel.

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

#### Pikaajaline ravi

Kahes topelpimeuuringus manustati Elidel'i paiksetl atoopilise dermatiidi pikaajaliseks raviks esmase baasravimina 713 lapsele ja noorukile vanuses 2...17 aastat ning 251 väikelapsele vanuses 3...23 kuud.

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 katkestati Elidel'i manustamine. Topelpimekatse huvides manustasid kontrollgrupi patsiendid platseebot (Elidel'i baaskreemi).

Mõlemas uuringus täheldati Elidel'iga ravitud patsientidel oluliselt vähem atoopilise dermatiidi ägenemisi ( $p < 0,001$ ). Elidel'iga ravitud patsientidel oli paranemine efektiivsem ka kõikide

sekundaarsete efektiivsusnäitajate osas (ekseemi leviku ja raskusastme indeks, uuringu läbiviija hinnang paranemisele, patsiendi hinnang paranemisele). Elidel'iga ravitud patsientidel taandus nahasügelus nädala jooksul. Elidel'iga ravitude hulgas 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 väikelast vs 33% kontrollgrupi väikelast) ja pärast 12-kuulist ravi (vastavalt 51% Elidel'iga ravitud last vs 28% kontrollgrupi last ning 57% Elidel'iga ravitud väikelast vs 28% kontrollgrupi väikelast).

Elidel'iga ravitude hulgas 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 väikelast vs 35% kontrollgrupi väikelast). Elidel oli püsivalt efektiivne kogu uuringuperioodi vältel.

Sarnase ülesehitusega randomiseeritud topeltpime kontrollgrupiga (baaskreem) 6-kuuline uuring hõlmas 192 keskmise ja raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsienti. Paikset kortikosteroidravi vajasisid 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% Elidel'iga ravitud patsientidel ja 24% kontrollgrupi patsientidel ei esinenud raviperioodil haiguse ägenemist.

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

Pikemaajalised kliinilised uuringud vältasid 1 aasta. Laste kohta on olemas kuni 24 kuu kliinilised andmed.

Elidel'i manustamist sagedamini kui kaks korda ööpäevas ei ole uuritud.

#### Spetsiaalsed kliinilised uuringud

Talutavuse uuringutes ei ole ilmnenu 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 (beetametasoon-17-valeriaat 0,1% kreem, triamtsinoloonatsetoniid 0,1% kreem) ja 16 terve vabatahtliku kontrollgrupi patsiendiga 4 nädala vältel. Mõlemad paiksed kortikosteroidid põhjustasid märgatavalt enam ehograafiliselt sedastatud naha atroofiat võrrelduna Elidel'i ja kontrollgrupi patsientidega.

#### Lapsed

Uuringute tulemused imikute, laste ja noorukite kohta on kirjeldatud eespool lõigus 5.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Andmed loomkatsetest

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

#### Andmed inimuuringutest

#### *Imendumine täiskasvanutel*

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 12 Elidel'iga ravitud täiskasvanul, kellele manustati ravimit 2 korda ööpäevas 3 nädala vältel ning kellel esinesid atoopilise dermatiidi nahanähud 15...59%-l nahapinnast. 77,5%-l uuritutest 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, kellel uuringu alguses esinesid atoopilise dermatiidi nahanähud 14...62%-l nahapinnast ning kes manustasid Elidel'i 1 aasta jooksul, 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 kuu jooksul ei esinenud ühelgi uuringus osalenud patsiendil ravimi kontsentratsiooni kõrgenemist veres raviperioodi vältel. 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 lastel*

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 58 lapsel vanuses 3 kuud kuni 14 aastat. Atoopilise dermatiidi nahanähud esinesid 10...92% nahapinnast. Uuritavad manustasid ravimit nahale 2 korda ööpäevas 3 nädala jooksul, neist 5 patsienti jätkasid ravimi kasutamist vastavalt vajadusele kuni 1 aasta jooksul.

Pimekroliimuse kontsentratsioon veres oli püsivalt madal ning seda ei mõjutanud nahalesioonide ulatus ega ravi kestus. Ravimi mõõdetavad kogused veres sarnanesid täiskasvanud patsientide vastavate näitajatega. Umbes 60% patsientidest oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml ja 97% juhtudest jäi see alla 2 ng/ml. Kõrgeim pimekroliimuse kontsentratsioon veres registreeriti kahel lapsel vanuses 8 kuud kuni 14 aastat: 2,0 ng/ml.

Väikelastel (vanuses 3...23 kuud) registreeriti ravimi kõrgeim kontsentratsioon veres ühel patsiendil: 2,6 ng/ml. 5 patsiendil, keda raviti 1 aasta jooksul, püsis ravimi kontsentratsioon veres madal, maksimaalne väärtus ühel patsiendil oli 1,94 ng/ml. 12 kuud kestva raviperioodi vältel ei esinenud ühelgi patsiendil ravimi kontsentratsiooni kõrgenemist veres.

Kaheksal atoopilise dermatiidiga lapsel vanuses 2...14 aastat kõikusid süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi kontsentratsioonid (AUC) 0...12 tunni jooksul 5,4...18,8 ng h/ml. Süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi kontsentratsioonid olid võrreldavad nii alla 40% nahapinna haaratusega kui ka üle 40% nahapinna haaratusega patsientidel.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes esinenud maksimaalne nahapinna haaratus oli 92% ning III faasi uuringutes 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* 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*

Radioloogiliselt märgistatud ravimi aktiivsed metaboliidid eritusid peamiselt väljaheitega (78,4%) ja 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. Lokaalsel manustamisel ei täheldatud rottidel ja küülikutel võimalikku embrüo-/lootetoksilist toimet ning hiirtel ja rottidel kartsinogeenset toimet.

Toimet reproduktiivsüsteemile ja suguhormoonide sünteesile täheldati emastel ja isastel rottidel korduvtoksilisuse uuringutes, kui pimekroliimust manustati suukaudselt 10 või 40 mg/kg/ööpäevas (20...60-kordne maksimaalne annus inimestel ravimi lokaalsel 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 süsteemne kontsentratsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel). Embrüotoksilist toimet küülikutel käsitletud uuringus leiti, et süsteemselt imendunud ravimi hulk, mille puhul täheldati embrüotoksilist toimet, oli 20 mg/kg/ööpäevas (s.o. 7-kordne maksimaalne süsteemne kontsentratsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel), kusjuures keskmine elusloodete arv jäi konstantseks.

Annusest sõltuvat lümfoomijuhtude esinemissageduse suurenemist täheldati ahvidel 39 nädalases suukaudse manustamisega toksikoloogilises uuringus. 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 mittekartsinogeensuse 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 pimekroliimus-kreemi pikaajalisel kasutamisel on teadmata.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

keskmise ahelaga triglütseriidid  
oleüülalkohol  
propüleenglükool  
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 fenoolepoksü-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**

Nahka pehmendavaid nahahooldusvahendeid võib kasutada koos Elidel kreemiga (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

SIA Meda Pharma  
Vienibas gatve 109  
Riga LV-1058  
Läti Vabariik  
Tel: +371 676 16 137  
e-post: [info.bb@medapharma.eu](mailto:info.bb@medapharma.eu)

## **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**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2013