

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELİDEL® %1 krem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir g krem için;

Pimekrolimus 10 mg

Yardımcı maddeler:

Bir g krem için:

Benzil alkol 10 mg

Propilen glikol 50 mg

Setil alkol 40 mg

Stearil alkol 40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Cilt üzerine topikal uygulama için krem.

ELİDEL beyazımsı, kokusuz, leke bırakmayan ve kolay dağılan bir kremdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ELİDEL, topikal kortikosteroidlerle tedavinin tavsiye edilmediği veya mümkün olmadığı, örneğin;

- topikal kortikosteroidlerin tolere edilmediği
- topikal kortikosteroidlerin etkisiz olduğu
- yüz ve boyun gibi topikal kortikosteroidler ile uzun süreli aralıklı tedavinin uygun olmadığı

durumlar dahil, hafif veya orta şiddetli atopik dermatiti olan 3 aylık ve üzerindeki pediyatrik ve yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ELİDEL, atopik dermatit tanısı ve tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır.

ELİDEL, atopik egzamanın bulgu ve belirtilerinin tedavisi için kısa süreli ve alevlenmelerin ilerlemesinin önlenmesi amacıyla aralıklı olarak uzun süreli kullanılabilir.

ELİDEL, atopik dermatit bulgu ve belirtileri ilk ortaya çıktığı zaman kullanılmaya başlanmalıdır. ELİDEL, yalnızca atopik dermatit bulunan bölgelere uygulanmalıdır. ELİDEL, hastalık alevlenmeleri sırasında mümkün olduğunca kısa süreli kullanılmalıdır. Hasta veya hasta

bakıcıları, bulgu ve belirtiler kaybolduğunda ELİDEL kullanmayı durdurmalıdır. Tedavi aralıklı ve kısa süreli olmalı, sürekli olmamalıdır.

6 hafta sonra iyileşme olmazsa veya hastalığın alevlenmesi durumunda ELİDEL tedavisi sonlandırılmalıdır. Atopik dermatit tanısı yeniden değerlendirilmeli ve daha ileri tedavi seçenekleri düşünölmelidir.

Yetişkinler

ELİDEL ince bir tabaka halinde günde 2 defa uygulanır, yavaş yavaş ovuşturarak deriye tamamen emdirilir. Cildin etkilenen her bölgesi remisyona sağlanana kadar ELİDEL ile tedavi edilmeli ve sonrasında tedavi kesilmelidir.

ELİDEL müköz membranlar hariç, baş ve yüz, boyun ve derinin kıvrım yaptığı/karşı karşıya temas ettiği yerler dahil bütün deri bölgelerinde kullanılabilir. ELİDEL oklüzyon altında uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Atopik dermatitin (egzama) uzun süreli tedavisinde, hastalığın alevlenmesinin önlenmesi için ELİDEL tedavisi, atopik dermatit bulgu ve belirtileri ilk ortaya çıktığı anda başlatılmalıdır. ELİDEL günde iki kez uygulanmalıdır. ELİDEL'i kullandıktan hemen sonra cildi yumuşatan preparatlar kullanılabilir.

Uygulama şekli:

Topikal uygulama içindir. ELİDEL ince bir tabaka halinde günde 2 defa uygulanır.

Özel popölyasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popölyasyon:

Bebeklerde (3-23 ay), çocuklarda (2-11 yaş) ve adolesanlarda (12-17 yaş) pozoloji ve uygulama şekli yetişkinlerdeki ile aynıdır.

Geriyatrik popölyasyon:

Atopik dermatit (egzama), 65 yaş ve üstü hastalarda nadiren görülür. ELİDEL ile gerçekleştirilen klinik çalışmalara, daha genç hastalardan farklı bir cevap verip vermediklerinin saptanmasına yetecek sayıda yaşlı hasta katılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Pimekrolimusa, diğer makrolaktamlara veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 6.1)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Pimekrolimus krem, doğuştan veya sonradan gelişen immün yetmezliği olan hastalarda veya immünosupresyona neden olan bir tedavi alan hastalarda kullanılmamalıdır.

Derinin lokal immün yanıtı ve deri maligniteleri üzerindeki uzun vadeli etkisi bilinmediği için, Pimekrolimus potansiyel olarak malign ya da premalign deri lezyonlarının üzerine uygulanmamalıdır.

Pimekrolimus akut kutanöz viral enfeksiyonlardan (herpes simplex, su çiçeği) etkilenmiş bölgelere uygulanmamalıdır.

ELİDEL, klinik olarak enfekte atopik dermatitin tedavisinde etkililiği ve güvenliliği açısından değerlendirilmemiştir. ELİDEL ile tedaviye başlamadan önce, tedavi uygulanacak bölgedeki klinik enfeksiyonlar temizlenmelidir.

Atopik dermatitli hastalar, egzama herpetikum (Kaposi'nin variseliform erüpsiyonu) dahil yüzeysel deri enfeksiyonlarına yatkın olsa da, herpes simpleks virüsü enfeksiyonu veya egzama herpetikum (veziküler ve eroziv lezyonların hızlı yayılması olarak ortaya çıkan) riskinde artış pimekrolimus tedavisi ile ilişkilendirilebilir. Herpes simpleks deri enfeksiyonu varlığında, viral enfeksiyon temizlenene kadar enfeksiyon bölgesinde ELİDEL tedavisi kesilmelidir.

Şiddetli atopik dermatiti olan hastalar, pimekrolimus ile tedavi süresince ciltte bakteriyel enfeksiyon (impetigo) riskinde artış gösterebilir.

ELİDEL'in kullanılması, uygulama yerinde sıcaklık ve/veya yanma hissi gibi hafif ve geçici reaksiyonlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu gibi reaksiyonlar şiddetli olduğunda tedavinin risk-yararı yeniden değerlendirilmelidir.

ELİDEL'in göz ve müköz membranlar ile temasından kaçınılmalıdır. Eğer bu bölgelere kazayla uygulanırsa, krem iyice silinmeli ve temiz suyla yıkanmalıdır.

Hastalara, güneş ışığına maruziyeti en aza indirmeleri, güneş koruyucu ürün kullanımı ve cildin uygun bir kıyafet ile kapatılması gibi güneşten korunmaları için uygun önlemler almaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

ELİDEL, etkin madde olarak bir kalsinörin inhibitörü olan pimekrolimus içerir. Transplant hastalarında, kalsinörin inhibitörlerinin sistemik uygulamasını takiben yoğun immünosupresyona uzun süreli sistemik maruziyet, lenfoma ve deri maligniteleri geliştirme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.

Pimekrolimus krem kullanan hastalarda kutanöz ve diğer lenfoma türleri ve deri kanserleri de dahil olmak üzere malignite vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, ELİDEL

ile tedavi edilen atopik dermatitli hastaların anlamlı sistemik pimekrolimus seviyelerine sahip olmadığı bulunmuştur.

Klinik çalışmalarda, ELİDEL kullanımı sırasında 14/1.544 (%0,9) lenfadenopati vakası bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu lenfadenopati vakalarının genellikle enfeksiyonlara bağlı olduğu ve uygun antibiyotik tedavisi ile iyileştiği gözlenmiştir. Bu 14 vakanın, çoğunluğunun ya kesin bir etiyojisi vardı ya da düzeldiği bilinmekteydi. ELİDEL kullanan ve lenfadenopati gelişen hastalarda, lenfadenopatinin etiyojisi araştırılmalıdır. Lenfadenopati kesin etiyojisinin bilinmemesi durumunda ya da akut enfeksiyöz mononükleoz varlığında, pimekrolimus tedavisi kesilmelidir. Lenfadenopati gelişen hastalar, bu durumun tamamen düzeldiğinden emin olunması için izlenmelidir.

Hastalar, uygulama sonrasında sigara içmemeleri ve açık ateşe yaklaşmamaları konusunda bilgilendirilmelidir. Şiddetli yanık riski vardır. Ürünle temas eden kumaş (giysi, yatak takımı, pansuman malzemeleri/bandajlar vb.) daha kolay yanar ve bu, ciddi bir yangın riskidir. Giysi ve yatak takımını yıkamak, kumaşta biriken ürün miktarını azaltsa da ürünün tamamen uzaklaşmasını sağlamayabilir.

Potansiyel olarak daha yüksek sistemik maruziyet riskli popülasyonlar

ELİDEL, Netherton sendromlu hastalarda çalışılmamıştır. Pimekrolimusun artan sistemik absorpsiyon potansiyeli nedeniyle ELİDEL, Netherton sendromlu hastalarda önerilmemektedir. Pimekrolimusun güvenliliği eritrodermik hastalarda kanıtlanmadığından, ELİDEL'in bu hasta popülasyonunda kullanılması önerilemez.

ELİDEL'in oklüzyon altında kullanımı hastalarda çalışılmamıştır. Oklüzif pansuman önerilmemektedir.

Cildinde şiddetli inflamasyon ve/veya hasar olan hastalarda, sistemik konsantrasyonlar daha yüksek olabilir.

ELİDEL, 1 gram kremde 40 mg setil alkol ve 40 mg stearyl alkol içerir. Bunlar lokal deri reaksiyonlarına (örneğin, kontakt dermatit) neden olabilir. Ayrıca 1 gram krem 10 mg benzil alkol içerir. Bu, alerjik reaksiyonlara ve deride hafif iritasyona neden olabilir. Aynı zamanda 1 gram krem 50 mg propilen glikol içerir. Bu, deride iritasyona neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pimekrolimus ile diğer ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimler, sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Pimekrolimus yalnızca CYP 450 3A4 tarafından metabolize edilir. Emiliminin çok düşük düzeyde olması nedeniyle pimekrolimusun, sistemik olarak kullanılan ilaçlarla etkileşime girmesi beklenmez (bkz. Bölüm 5.2).

Mevcut veriler, pimekrolimusun antibiyotikler, antihistaminikler ve kortikosteroidlerle (oral/nazal/inhale) eş zamanlı kullanılabileceğini göstermektedir.

Oldukça düşük düzeyde olan emilim derecesine dayanarak, aşılama ile potansiyel bir sistemik etkileşimin meydana gelmesi olası değildir. İleri derecede hastalığı olan hastalarda aşılamanın, ELİDEL ile tedaviye ara verilen süreçte yapılması önerilmektedir.

Lokal reaksiyonlar devam ettiği sürece pimekrolimusun aşılama bölgelerine uygulanmasına yönelik çalışma yapılmamıştır ve bu nedenle önerilmemektedir.

UVB, UVA, PUVA, azatioprin ve siklosporin A gibi atopik egzama için verilen immünosupresif tedavilerin eşzamanlı kullanımına ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Pimekrolimus, hayvanlarda fotokarsinojenik potansiyel göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bununla birlikte, insanlar üzerindeki etkisi bilinmediğinden, pimekrolimus ile tedavi sırasında cildin solaryum ışığı dahil ultraviyole ışığa aşırı maruziyetinden veya PUVA, UVA veya UVB ile tedaviden kaçınılmalıdır.

Pimekrolimus krem kullanan hastalarda alkol alımından kısa bir süre sonra, seyrek vakalarda kızarıklık, döküntü, yanma, kaşıntı ya da şişlik görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

>3 aylık - <12 aylık yaş aralığında bebeklerde yapılan 5 yıllık bir çalışmada, ELİDEL veya topikal kortikosteroid ile tedavi edilen hafif ila orta şiddette atopik dermatitli hastalar, normal bağışıklık yanıt maturasyonu göstermiş ve aşı antijenlerine karşı etkili immünizasyon geliştirmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Topikal uygulanmadan sonra pimekrolimus emiliminin çok düşük düzeyde olması sebebiyle doğum kontrol ilaçları ile etkileşimi beklenmemektedir. Ancak pimekrolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri olmaması sebebiyle ve ihtiyati tedbir olarak gebelikte kullanımı önerilmediğinden, tedavi süresince alternatif ve etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanması önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Pimekrolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Deri üzerine topikal uygulama ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları embriyonal/fetal gelişim açısından doğrudan

veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Oral uygulamadan sonra hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Pimekrolimusun topikal uygulanmasından sonra pimekrolimus emiliminin çok düşük düzeyde olması sebebiyle (bkz. Bölüm 5.2) insanlardaki potansiyel riskin sınırlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, pimekrolimus gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Topikal uygulama sonrasında ELİDEL'in süte geçip geçmediği yönünde hayvan çalışmaları yürütülmemiştir ve emziren annelerde ELİDEL'in kullanımı çalışılmamıştır. Pimekrolimusun topikal uygulama sonrası anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Ancak, pimekrolimusun topikal uygulanmasından sonra pimekrolimus emilimi minimal düzeyde gerçekleştiğinden (bkz. Bölüm 5.2) insanlardaki potansiyel riskin sınırlı olduğu düşünülmektedir. Pimekrolimus, emziren kadınlara uygulandığında dikkatli olunmalıdır.

Emziren anneler ELİDEL'i kullanabilir, ancak yenidoğanın istemeden ağızdan alımını önlemek için bebeğini emziren anneler ELİDEL'i memelerine uygulamamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pimekrolimusun erkek ya da kadın fertilitesi üzerindeki etkileriyle ilgili klinik veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELİDEL'in araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen herhangi bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

ELİDEL ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %19'u ve kontrol grubundaki hastaların yaklaşık %16'sı tarafından en sık karşılaşılan advers olaylar, uygulama yerindeki deri reaksiyonları olarak bildirilmiştir. Söz konusu reaksiyonlar genellikle tedavinin erken dönemlerinde görülmüş, hafif / orta derecede şiddetli olarak nitelendirilmiş ve kısa süre devam etmiştir.

Sistem organ sınıfları içerisinde advers reaksiyonlar için şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Molluskum contagiosum

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Şiddetli formlar dahil anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Alkol intoleransı (Çoğunlukla, alkol alımından kısa bir süre sonra kızarıklık, döküntü, yanma, kaşıntı ya da şişlik görülmüştür.)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Deri enfeksiyonları (folikülit)

Yaygın olmayan: Fronkül, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatiti (egzama herpetikum), deri papillomu ve şiddetlenen deri reaksiyonları

Seyrek: Alerjik reaksiyonlar (örn. döküntü, ürtiker, anjiyoödem), deri renginde değişiklikler (örn. hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Uygulama yerinde yanma hissi

Yaygın: Uygulama yeri reaksiyonları (iritasyon, kaşıntı ve eritem)

Yaygın olmayan: Uygulama yeri rahatsızlıkları (döküntü, ağrı, parestezi, derinin pul pul dökülmesi, kuruluk, ödem)

Pazarlama sonrası: Pimekrolimus krem kullanan hastalarda kutanöz ve diğer lenfoma türleri ve deri kanserleri de dahil olmak üzere, malignite vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası kullanımda ve klinik çalışmalarda lenfadenopati vakaları bildirilmiştir, ancak ELİDEL tedavisi ile nedensel bir ilişki kurulmamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

% 1 Pimekrolimus krem ile tedavi edilen 3 aylık ve daha büyük çocukların klinik güvenilirlik veri tabanı, 5 yıla kadar uzun vadeli güvenilirlik verilerini kapsamaktadır. Bebekler, çocuklar ve adolesanlardaki güvenilirlik profilleri, gözlenen advers olayların doğası ve sıklığı bakımından karşılaştırılabilir nitelikteydi. En yaygın gözlenen advers reaksiyonlar uygulama yeri reaksiyonlarıydı.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ELİDEL ile ilgili herhangi bir doz aşımı deneyimi mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojik preparatlar, dermatitte kullanılan ilaçlar (kortikosteroidler hariç)

ATC kodu: D11AH02

Etki mekanizması

Pimekrolimus, lipofilik bir anti-inflamatuvar askomisin makrolaktam türevidir ve pro-inflamatuvar sitokinlerin yapımının ve salımının hücre selektif bir inhibitörüdür.

Pimekrolimus, makrofilin-12'ye yüksek bir afiniteyle bağlanarak kalsiyuma-bağımlı fosfataz kalsinörünü inhibe eder. Sonuç olarak, pimekrolimus, T hücrelerinde inflamatuvar sitokinlerin sentezini bloke eder.

Farmakodinamik etkiler

Pimekrolimus, topikal ve sistemik uygulama sonrası hayvanlardaki deri inflamasyonu modellerinde yüksek anti-inflamatuvar aktivite gösterir. Topikal pimekrolimus, domuzlardaki alerjik kontakt dermatit modelinde güçlü kortikosteroidler kadar etkilidir. Kortikosteroidlerden farklı olarak, pimekrolimusun domuzlarda deri atrofisine neden olmadığı ve fare derisinde Langerhans hücrelerini etkilemediği görülmüştür.

Farelerde pimekrolimus, alerjik kontakt dermatitte ne primer bağışıklık cevabını olumsuz yönde etkiler, ne de lenf düğümlerini etkiler. Topikal pimekrolimus benzer şekilde nüfuz eder, ancak insan derisine kortikosteroidlere oranla çok daha az nüfuz eder, bu da pimekrolimusun sistemik absorpsiyon potansiyelinin çok düşük olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, pimekrolimus, kortikosteroidlerden farklı olarak dermoselektif farmakolojik profile sahiptir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ELİDEL'in etkililik ve güvenlilik profili, aralarında 3 aylık ve daha büyük bebeklerin, çocukların, adolesanların ve erişkinlerin yer aldığı 2.000'den fazla sayıda hastanın katıldığı, faz II ve III çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu hastaların 1.500'den fazlası ELİDEL, 500'den fazlası ise ELİDEL taşıyıcı ve/veya topikal kortikosteroidler şeklinde olmak üzere kontrol ilacı kullanmıştır.

Kısa süreli (akut) tedavi

Çocuklar ve adolesanlar: 2-17 yaş grubundaki 403 pediyatrik hastanın katıldığı, 6 hafta devam eden, taşıyıcı madde kontrollü iki çalışma yapılmış ve hastalar günde 2 defa ELİDEL kullanmıştır. Her iki çalışmanın verileri birleştirilmiştir.

Bebekler: 3-23 aylık 186 bebekte 6 haftalık buna benzer bir çalışma yapılmıştır.

6 haftalık bu üç çalışmada, bitiş noktasındaki etkililik sonuçları, aşağıdadır:

Sonlanım noktası	Kriterler	Çocuklar ve adolesanlar			Bebekler		
		ELİDEL (N=267) %1	Taşıyıcı madde (N=136)	p-değeri	ELİDEL (N=123) %1	Taşıyıcı madde (N=63)	p-değeri
IGA*	Normal ya da neredeyse normal ¹	% 34,8	% 18,4	< 0,001	% 54,5	% 23,8	< 0,001
IGA*	Düzelme ²	% 59,9	% 33	Yapılmadı	% 68	% 40	Yapılmadı
Kaşıntı	Yok veya hafif	% 56,6	% 33,8	< 0,001	% 72,4	% 33,3	< 0,001
EASI ^o	Genel (ortalama % değişiklik) ³	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI ^o	Baş/boyun (ortalama % değişiklik) ³	-61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74	+ 31,48	< 0,001

* Investigators Global Assessment (IGA): Araştırmacılar tarafından yapılan global değerlendirme

^o Eczema Area Severity Index (EASI): Etkilenen vücut yüzey alanı ve klinik bulgularda (eritem, infiltrasyon, ekzoriyasyon, likenifikasyon) ortalama değişiklik (% olarak)

¹ Çalışma merkezi tarafından tabakalandırılmış CMH test sonuçlarına göre p-değeri

² Düzelme = Başlangıca kıyasla daha düşük IGA puanı

³ Çalışma merkezi ve tedavinin faktör ve başlangıçtaki (1. gün) EASI puanının kovaryans faktörü olarak alındığı, EASI için 43. gündeki bitiş noktasında ANCOVA modeline dayalı. P-değeri

Çocuklar ve adolesanların %44'ünde ve bebeklerin ise %70'inde kaşıntının ilk hafta içerisinde anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir.

Yetişkinler: ELİDEL, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan yetişkinlerin kısa süreli tedavisinde (3 hafta) % 0,1 betametazon-17 valerattan daha az etkiliydi.

Uzun süreli tedavi

2-17 yaş grubundaki 713 çocuk ve adolesanın ve 3-23 aylık 251 bebeğin katıldığı, çift-kör iki çalışmada ELİDEL, atopik dermatitin uzun süreli tedavisinde ilk başvuru temel ilaç olarak kullanılmıştır.

ELİDEL, kaşıntı ve kızarıklık gibi belirtiler ilk ortaya çıktığında, bunların atopik dermatitin alevlenmesine dönüşmesini önlemek amacıyla kullanıldı. Orta güçteki topikal kortikosteroidlere yalnızca, ELİDEL'le kontrol altına alınamayan, hastalık şiddetinin alevlendiği vakalarda başvurulmuştur. Alevlenmelerin tedavisi için kortikosteroid tedavisi başlatıldığında, pimekrolimus krem tedavisi kesildi. Çift kör çalışmayı sürdürmek amacıyla, kontrol grubu ELİDEL taşıyıcı maddesi kullandı.

Her iki çalışmada da alevlenme dönemlerinin, pimekrolimus krem kullanılan hastalarda anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür (p<0,001). Pimekrolimus krem tedavisi; bütün sekonder değerlendirmelerde (Eczema Area Severity Index, IGA, hastalar tarafından yapılan değerlendirme) daha iyi etkililik göstermiş ve kaşıntı, pimekrolimus krem ile 1 hafta içerisinde kontrol altına alınmıştır. 6 aylık tedaviyi tamamlayan hasta oranı, pimekrolimus krem kullananlarda, kontrol gruplarına kıyasla sırasıyla çocuklarda %34'e karşılık %61; bebeklerde

%33'e karşılık %70 ve 12 aylık tedaviyi alevlenme dönemi hiç görülmezsizin tamamlayan hasta oranı, ELİDEL kullananlarda, kontrol gruplarına kıyasla sırasıyla çocuklarda %28'e karşılık %51; bebeklerde %28'e karşılık %57 şeklinde bulunmuştur.

12 ay içerisinde topikal kortikosteroid ihtiyacı duyulmayan hasta oranları da ELİDEL kullananlarda, kontrol gruplarına kıyasla sırasıyla çocuklarda %32'ye karşılık %57; bebeklerde %35'e karşılık %64 şeklindedir. Pimekrolimus kremin etkililiği zaman içerisinde korunmuştur.

Orta ila şiddetli atopik dermatiti olan 192 yetişkinde benzer tasarıma sahip 6 aylık randomize, çift kör, paralel grup, taşıyıcı madde kontrollü bir çalışma gerçekleştirilmiştir. ELİDEL grubunda 24 haftalık tedavi süresinin %14,2±24,2'sinde ve kontrol grubunda ise %37,2±34,6'sında topikal kortikosteroid ilaç kullanıldı (p <0,001). Pimekrolimus krem ile tedavi edilen hastaların toplam %50'si kontrol grubundaki hastaların %24'üne kıyasla herhangi bir alevlenme yaşamadı.

ELİDEL ile %0,1 triamsinolon asetonid krem (gövde ve ekstremiteler için) + %1 hidrokortizon asetat kremi (yüz, boyun ve derinin kıvrım yaptığı/karşı karşıya temas ettiği bölgeleri için) karşılaştırmak amacıyla orta ila şiddetli atopik dermatiti olan yetişkinlerde bir yıllık çift kör bir çalışma yürütülmüştür. Pimekrolimus krem ve topikal kortikosteroidlerin her ikisi de herhangi bir kısıtlama olmaksızın kullanıldı. Kontrol grubundaki hastaların yarısı çalışmanın %95'inden fazla süresi boyunca topikal kortikosteroid aldı. ELİDEL, orta ila şiddetli atopik dermatiti olan yetişkinlerin uzun süreli tedavisinde (52 hafta) %0,1 triamsinolon asetonid krem (gövde ve ekstremiteler için) + %1 hidrokortizon asetat kremden (yüz, boyun ve derinin kıvrım yaptığı/karşı karşıya temas ettiği bölgeleri için) daha az etkiliydi.

Uzun dönem güvenlilik

Hafif ila orta şiddette atopik dermatitli (AD), >3 aylık - <12 aylık 2.418 bebekte 5 yıllık, açık etiketli, randomize, aktif kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Birincil amaç, advers olayları ve tedavilerin gelişen bağışıklık sistemi ve büyüme hızı üzerindeki etkilerini değerlendirerek güvenliliği karşılaştırmaktı. Bebekler, ELİDEL (n = 1.205; hastalık alevlenmeleri için kısa süreli topikal kortikosteroidler ile) veya düşük/orta potensli topikal kortikosteroidlere (TCS; n = 1.213) randomize edilmiştir.

ELİDEL, çalışmanın başlangıcında, hafif ila orta derecede AD'li >3 aylık - <12 aylık bebeklerde iyi tolere edilmiştir. Advers olayların profili ve sıklığı, 2 tedavi grubunda benzerdi. Sistemik bağışıklık değerlendirmelerinde herhangi bir azalma gözlenmemiştir ve ELİDEL veya TCS ile tedavi edilen AD'li bebekler normal bağışıklık yanıt maturasyonu ve aşı antijenlerine karşı gelişen etkili immünizasyon göstermiştir. Büyüme hızında herhangi bir belirgin fark mevcut değildi.

Özel çalışmalar

Tolerabilite çalışmaları; ELİDEL kullanılmasına herhangi bir irritasyon, temas duyarlılığı, fototoksik ya da fotoduyarlılık potansiyelinin eşlik etmediğini göstermiştir.

ELİDEL'in insanlarda deri atrofisi geliştirme potansiyeli, 4 hafta boyunca tedavi edilen, sağlıklı 16 gönüllüde, orta ve ileri güçteki topikal steroidlerle (betametazon-17-valerat %0,1 krem ve triamsinolon asetonid %0,1 krem) karşılaştırılmıştır. Her iki topikal kortikosteroid de ekografiyle ölçülen deri kalınlığında anlamlı düzeyde incelmeye neden olurken, ELİDEL ve taşıyıcı maddesi deri kalınlığında azalmaya yol açmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Bebeklerde, çocuklarda ve adolesanlarda gerçekleştirilen ilgili çalışma sonuçları, yukarıda Bölüm 5.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Pimekrolimus, beyaz-beyazımsı arası ince kristalimsi tozudur. Metanol ve etanolde çözünürken suda çözünmez.

Emilim:

İnsanlardan elde edilen veriler:

Yetişkinlerdeki Emilimi;

Pimekrolimusun sistemik Emilimi, toplam vücut yüzeyinin (BSA) %15-59'unu kaplayan atopik dermatiti (egzama) olan ve 3 hafta boyunca günde 2 defa ELİDEL kullanan, 12 erişkin hastada araştırılmıştır. Alınan kan örneklerinin %77,5'indeki pimekrolimus konsantrasyonlarının 0,5 ng/mL'nin altında bulunduğu, toplam kan örneklerinin %99,8'inde ise 1 ng/mL 'den düşük olduğu görülmüştür. Bir hastada kandaki en yüksek pimekrolimus konsantrasyonu 1,4 ng/mL olmuştur.

Çalışma başlangıcında, vücut yüzeyinin %14-62'sini kaplayan atopik dermatiti olan ve bir yıla varan süreler boyunca ELİDEL ile tedavi edilen 40 erişkin hastada pimekrolimus kan konsantrasyonlarının %98'i 0,5 ng/mL'nin altında bulunmuştur. Tedavinin altıncı haftasında ölçülen en yüksek kan konsantrasyonları, yalnızca 2 hastada 0,8 ng/mL olarak bulunmuştur. 12 aylık çalışma süresi boyunca kandaki pimekrolimus konsantrasyonu hiçbir hastada yükselmemiştir. Atopik dermatiti olan ve pimekrolimus konsantrasyonu ölçülebilen 8 erişkin hastadaki EAA_{0-12saat} değerleri, 2,5-11,4 ng.saate/mL arasında değişmiştir.

Bebekler, çocuklar ve adolesanlardaki Emilim;

Pimekrolimusun pediyatrik yaş grubundaki Emilimi, yaşları 3 aylık ile 14 yaş arasında değişen ve total vücut yüzeyinin %10-92'sinde atopik dermatit (egzama) bulunan 58 pediyatrik hastada (41 hasta 2 yaşın altındaydı) incelenmiştir. Bu çocuklar 3 hafta boyunca günde 2 defa ELİDEL ile tedavi edilmiş ve 58 hastanın 5'inde (% 8,6) tedaviye bir yıl boyunca "ihtiyaç duyuldukça" devam edilmiştir (≥ 3 ay ila ≤ 6 ay yaş aralığında 2 hasta ve > 6 ay ila ≤ 12 ay yaş aralığında 3 hasta).

Tedavi edilen lezyonların yaygınlığından ve tedavi süresinden bağımsız olarak ölçülen kan konsantrasyonları daima düşük kalmış ve aynı pozolojinin kullanıldığı yetişkin hastalardakine yakın değerlerde bulunmuştur.

Bebeklerde (>3 aylık - <23 aylık) kandaki pimekrolimus konsantrasyonlarının yaklaşık % 67'si, 0,5 ng/mL'nin altında ve bütün kan örneklerinin % 93'ünde pimekrolimus konsantrasyonu ise 2 ng/mL'den düşük bulunmuştur. 8 ay ila 14 yaş arasındaki 2 pediyatik hastada ölçülen kandaki en yüksek pimekrolimus konsantrasyonları 2 ng/mL olarak bulunmuştur.

≥ 3 ay ila ≤ 6 ay yaş grubunda, kan örneklerinin %31'i, 0,5 ng/mL'nin altında pimekrolimus konsantrasyonlarına sahipken, % 90'ı, 2 ng/mL'den düşüktü. Bu yaş grubunda venipunktür esnasında kontaminasyondan şüphelenilen bir hastada ölçülen en yüksek kan konsantrasyonu 4,14 ng/mL idi.

> 6 ay ila ≤ 12 ay yaş grubunda, kan örneklerinin %66'sı, 0,5 ng/mL'nin altında pimekrolimus konsantrasyonlarına sahipken, % 90'ı, 2 ng/mL'den düşüktü. Bir hastanın kan örneğinde ölçülen en yüksek kan konsantrasyonu 2,6 ng/mL idi.

> 12 ay ila < 24 ay yaş grubunda, kan örneklerinin %80'i, 0,5 ng/mL'nin altında pimekrolimus konsantrasyonlarına sahipken, % 97'si, 2 ng/mL'den düşüktü. Bir kan örneğinde maksimum pimekrolimus konsantrasyonu 2 ng/mL idi.

1 yıl süreyle tedavi edilen 5 çocukta (≥ 3 ay ila ≤ 6 ay yaş aralığında 2 hasta ve > 6 ay ila ≤ 12 ay yaş aralığında 3 hasta) kan konsantrasyonları daima düşük kalmıştır (≥ 3 ay ila ≤ 6 ay yaş aralığında 1 hastada maksimum kan konsantrasyonu 1,94 ng/mL idi). 12 aylık tedavi süresince hiçbir hastada kan konsantrasyonunda zamanla artış olmamıştır.

Çocuklarda ve adolesanlarda (2 ila 14 yaş) pimekrolimus kan konsantrasyonlarının %68'i, 0,5 ng/mL'nin altındaydı ve tüm kan örneklerinin %99'u, 2 ng/mL'nin altındaydı. Bir hastada ölçülen en yüksek kan konsantrasyonu 2 ng/mL idi.

Yaşları 2-14 arasında değişen 8 pediyatrik hastada EAA_{0-12 saat} değerleri 5,4 ile 18,8 ng.saat/mL arasında değişmiştir. Çalışma başlangıcında lezyonların total vücut yüzey alanının % 40'ından daha küçük bir bölümünü kapladığı hastaların EAA değerleriyle, lezyonların vücut yüzey alanının en az % 40 veya daha fazlasını kapladığı hastaların EAA değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

Tedavi edilen maksimum vücut yüzey alanı, klinik farmakoloji çalışmalarında %92 ve Faz III çalışmalarda %100'e kadar çıkmıştır.

Dağılım:

Topikal uygulama sonrası kandaki pimekrolimus düzeyleri, dermoselektif bir ilaç olması nedeniyle çok düşüktür. Bu nedenle pimekrolimus metabolizması topikal uygulama sonrası incelenemez.

In vitro plazma protein bağlanma çalışmaları, plazmadaki pimekrolimusun %99,6'sının proteinlere bağlandığını göstermektedir. Pimekrolimusun plazmadaki majör fraksiyonu farklı lipoproteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

Radyoaktif olarak işaretlenmiş pimekrolimusun sağlıklı gönüllülerde ağız yoluyla tek doz verilmesinden sonra kandaki ilaçla bağlantılı başlıca komponent, değişikliğe uğramamış pimekrolimus olmuş, bunun yanı sıra O-demetilasyon ve oksijenasyon ürünü olarak gözükten orta derecede polariteye sahip çok sayıda minör metabolit bulunmuştur.

In vitro olarak insan derisinde hiçbir ilaç metabolizması gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Oral uygulamadan sonra ilaç bağlantılı radyoaktivite vücuttan öncelikle (%78,4) dışkıyla, çok küçük bir bölümü (%2,5) ise idrarla uzaklaştırılmıştır. Dozdaki total radyoaktivitenin ortalama %80,9'u vücut dışına atılmıştır. İdrarda değişikliğe uğramamış pimekrolimusa rastlanmamış ve dışkıdaki radyoaktivitenin %1'den daha küçük bir bölümünün değişikliğe uğramamış pimekrolimusa ait olduğu bulunmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Topikal yolla uygulandığından bu bilgi mevcut değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Oral uygulamanın kullanıldığı, tekrarlanan doz toksisitesi, üreme toksisitesi ve karsinojeniteye ilişkin konvansiyonel çalışmalar, insanda uygulanan dozdan oldukça fazla maruziyetlerde etkiler göstermiştir ancak bunlar ihmal edilebilir klinik öneme sahiptir. Pimekrolimusun genotoksik, antijenik, fototoksik, fotoalerjenik veya fotokarsinojenik potansiyeli bulunmamaktadır. Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo/fetal gelişim çalışmalarında ve fare ve sıçanlarda karsinojenisite çalışmalarında topikal uygulama negatifti.

Tek sefer uygulamayı (yarı oklüzyon altında 22 saat süreyle uygulanan) takiben mini domuzlarda pimekrolimusun biyoyararlanımı %0,03'tü. Uygulama yerinde derideki ilaçla bağlantılı madde miktarı (hemen hemen hiç değişmemiş pimekrolimus) 10 gün boyunca değişmeden kalmıştır.

10 veya 40 mg/kg/gün (=topikal uygulamadan sonra maksimum insan maruziyetinin 20 ila 60 katı) oral uygulamadan sonra tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında erkek ve dişi sıçanlarda üreme organları ve değişen cinsiyet hormonu işlevleri üzerinde etkiler görülmüştür. Bu, fertilitate

çalışmasından elde edilen bulgularla yansıtılmaktadır. Kadın fertilitesi için herhangi bir advers etkinin gözlenmediği en yüksek düzey (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL), 10 mg/kg/gün (=topikal uygulamadan sonra maksimum insan maruziyetinin 20 katı) olarak bulunmuştur. Tavşanlarda oral embriyotoksisite çalışmasında, maternal toksisite ile ilişkili daha yüksek bir emilim oranı 20 mg/kg/gün’de (=topikal uygulamadan sonra maksimum insan maruziyetinin 7 katı) gözlenmiştir; ortalama canlı fetüs sayısı etkilenmemiştir.

39 haftalık maymun oral toksisite çalışmasında, tüm dozlarda lenfoma insidansında doza bağlı artışlar gözlenmiştir. Birkaç hayvanda dozun kesilmesinin ardından, iyileşme belirtileri ve/veya en azından etkilerin kısmen düzeldiği bildirilmiştir. NOAEL’in belirlenememesi, maymundaki kanserojenik olmayan konsantrasyon ile hastalardaki maruziyet arasındaki güvenlilik sınırının değerlendirilmesini engellemektedir. 15 mg/kg/gün olan advers etki gözlenen en düşük düzey (Lowest Observed Adverse Effect Level – LOAEL)’ndeki sistemik maruziyet, bir insanda (pediyatrik hasta) gözlemlenen en yüksek maksimum maruziyetin 31 katıdır. Pimekrolimus kreminin uzun süreli kullanımı ile lokal immünosupresyon potansiyeli bilinmediğinden, insanlar için risk tamamen göz ardı edilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Susuz sitrik asit
Benzil alkol
Sodyum setostearil sülfat
Mono- ve di-gliserid
Setil alkol
Stearil alkol
Propilen glikol
Oleil alkol
Orta zincirli trigliserit
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Tüp açıldıktan sonra içeriği 12 ay içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altında oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği

Kutuda, polipropilen vidalı kapaklı alüminyum tüpte 30 g krem.

6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Meda Pharma İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ortaköy/Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

132/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 13.01.2012

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: