

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:

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; immün yetmezliği olmayan 2 yaş ve üzerindeki, konvansiyonel tedavilere cevabı olmayan veya bu tedavileri tolere edemeyen ya da potansiyel istenmeyen etkiler nedeniyle bu tedavilere uygun olmayan hafif ve orta şiddette atopik dermatitli hastaların

- akut belirtilerinin kısa süreli tedavisinde

- uzun süreli intermittan / aralıklı tedavisinde endikedir.

ELİDEL 2 yaşından küçük çocuklarda kullanım için endike değildir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ELİDEL ince bir tabaka halinde günde 2 defa uygulanır, yavaş yavaş ovuşturarak deriye tamamen emdirilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

ELİDEL baş ve yüz, boyun ve derinin kıvrım yaptığı/karşı karşıya temas ettiği yerler dahil bütün deri bölgelerinde kullanılabilir.

Atopik dermatitin (egzemanın) uzun süreli tedavisinde ELİDEL, hastalığın alevlenmesinin önlenmesi için atopik dermatit bulgu ve belirtileri ilk ortaya çıktığı zaman kullanılmaya

başlanmalıdır. ELİDEL, bulgu ve belirtiler kaybolana kadar günde iki kere uygulanmalıdır. Belirti ve bulgular 6 haftanın üzerinde devam ettiği takdirde, hastalar atopik dermatit teşhisinin doğrulanması için yeniden muayene edilmelidir. Tedaviye ara verildiği takdirde, hastalığın alevlenmesinin önüne geçebilmek için, belirti ve bulgular ilk ortaya çıkar çıkmaz yeniden tedaviye başlanmalıdır.

ELİDEL'i kullandıktan hemen sonra yumuşatıcı preparatlar kullanılabilir. Ancak bu tür yumuşatıcı preparatlar banyo veya duş sonrası ELİDEL'den önce uygulanmalıdır.

Sistemik emilimin düşük düzeyde gerçekleşmesi nedeniyle, kullanılacak günlük toplam doz veya uygulamanın yapılacağı vücut yüzeyinin genişliği ya da tedavi süresi konusunda herhangi bir kısıtlama yoktur.

Uygulama şekli:

Topikal uygulama içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki (2-11 yaş) ve adolesans çağındakilerdeki (12-17 yaş) pozoloji önerileri erişkinlerdekinin aynıdır.

ELİDEL 2 yaşından küçük çocuklarda kullanım için endike değildir.

Geriatrik popülasyon:

Atopik dermatit (egzema), 65 ve daha ileri yaştakilerde ender görülür. ELİDEL kullanılan klinik çalışmalara, daha genç hastalardan farklı bir cevap verip vermediklerinin saptanmasına yetecek sayıda yaşlı hasta katılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Pimekrolimus'a veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 6.1. Yardımcı maddelerin listesi)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Topikal kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır. Her ne kadar, nedensel ilişki gösterilmemişse de topikal kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda seyrek olarak deri tümörleri ve lenfoma gibi kanserlerin geliştiği rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle ELİDEL dahil kalsinörin inhibitörlerinin uzun süreli sürekli topikal kullanımından bütün yaş gruplarında kaçınılmalıdır. ELİDEL, 2 yaşından küçük çocuklarda endike değildir.

ELİDEL'in uzun vadedeki güvenliliği belirlenmemiştir.

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

ELİDEL immün sistemi bozulmuş olan erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmamalıdır.

ELİDEL akut viral deri enfeksiyonu bulunan bölgelere uygulanmamalıdır.

Deride bakteri ya da mantar enfeksiyonu varsa, uygun bir antimikrobiyal tedavinin uygulanması gerekir. Eğer enfeksiyon iyileşmezse ELİDEL kullanımı, enfeksiyon yeterince kontrol altına alınıncaya kadar kesilmelidir.

ELİDEL'in Netherton sendromlu ve yaygın eritrodermili hastalardaki güvenliliği saptanmamıştır. ELİDEL'in, artmış bir emilim potansiyelinin söz konusu olduğu Netherton sendromlu veya cildinde şiddetli inflamasyon ya da hasar (örn. eritrodermi) olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. ELİDEL'in immün sistemi baskılanmış hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Bu nedenle, immün sistemi baskılanmış hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Klinik çalışmalarda, ELİDEL kullanımı sırasında 14/1544 (%0.9) lenfadenopati vakası bildirilmiştir. Bu lenfadenopati vakalarının genellikle enfeksiyonlara bağlı olduğu ve uygun antibiyotik tedavisi ile iyileştiği gözlenmiştir. Bu 14 vakanın çoğunda, etiyoloji kesin olarak bilinmemektedir ve tedavi ile lenfadenopati tamamen gerilemiştir. ELİDEL kullanan ve lenfadenopati gelişen hastalarda, lenfadenopatinin etiyolojisi araştırılmalıdır. Lenfadenopati kesin etiyolojisinin bilinmemesi durumunda ya da akut enfeksiyöz mononükleoz varlığında, ELİDEL tedavisi kesilmelidir. Lenfadenopati gelişen hastalar, bu durumun tamamen düzeldiğinden emin olunması için izlenmelidir.

Tedavi boyunca, hastaların doğal ya da suni güneş ışığına maruziyeti en aza indirmeleri ya da bu maruziyetten tamamen kaçınmaları önemlidir. ELİDEL'in, derinin ultraviyole hasara verdiği yanıt üzerindeki potansiyel etkileri bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

ELİDEL'in kullanılması, uygulama yerinde sıcaklık ve/veya yanma hissi gibi hafif ve geçici reaksiyonlara neden olabilir. Bu gibi reaksiyonlar şiddetli olduğunda hasta doktora başvurmalıdır.

ELİDEL doktor gözetiminde kullanılmalıdır. Hastalar ELİDEL kullanırken yapay veya doğal UV maruziyetinden kaçınılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELİDEL ile diğer ilaçlar arasındaki potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri, sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Sistemik emiliminin çok düşük düzeyde olması nedeniyle ELİDEL'in, sistemik olarak kullanılan ilaçlarla etkileşime girmesi beklenmez (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler).

79 bebeğin 2 yıla kadar bir süreyle tedavi edildiği bir çalışma, ELİDEL ile tedavinin çocukluk dönemi aşılara verilen koruyucu immün yanıtı engellemediğini göstermiştir. ELİDEL'in, lokal reaksiyonlar devam ettiği sürece, aşı bölgesine uygulanması incelenmemiş olduğundan kullanımı önerilmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Pimekrolimus için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonik, fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ELİDEL'in gebe kadınlarda kullanılması konusunda yeterli veri yoktur.

ELİDEL gebe kadınlara reçete edilirken, ihtiyatlı olmak gerekir. Ancak ELİDEL'in topikal uygulanmasından sonra pimekrolimus Emilimi çok düşük düzeyde gerçekleştiğinden (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) insanlardaki potansiyel riskin sınırlı olduğu kabul edilmektedir. Yine de, mutlaka gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Pimekrolimus'un topikal uygulama sonrası anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ancak, çok sayıda ilaç anne sütüne geçtiğinden, bebeğini emziren annelere ELİDEL reçete edilirken ihtiyatlı olmak gerekir. Ancak ELİDEL'in topikal uygulanmasından sonra pimekrolimus Emilimi minimal düzeyde gerçekleştiğinden (Bkz. Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) insanlardaki potansiyel riskin sınırlı olduğu kabul edilmektedir. Yine de, mutlaka gerekli olmadıkça emziren annelerin kullanılması önerilmez.

Bebeğini emziren anneler ELİDEL'i memelerine uygulamamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Pimekrolimusun erkek ya da kadın fertilitesi üzerindeki etkileriyle ilgili klinik veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

ELİDEL'in güvenlik profili, aralarında 3 aylık veya daha büyük bebeklerin, çocukların, adolesans çağındakilerin ve erişkinlerin yer aldığı 2000'den fazla sayıda hastanın katıldığı, faz II ve III çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu hastaların 1500'den fazlası ELİDEL, 500'den fazlası ise ELİDEL taşıyıcı ve/veya topikal kortikosteroidler şeklinde olmak üzere kontrol ilacı kullanmıştır.

ELİDEL kullanan hastaların %19'u ve kontrol grubundaki hastaların %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.

Advers reaksiyonlar, en sık görüleni birincisi olmak üzere, aşağıdaki değerlere uygun olarak sıklık başlığı altında derecelendirilmişlerdir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Uygulama yerinde yanma hissi

Yaygın: Uygulama yeri reaksiyonları (irritasyon, kaşıntı ve eritem), deri enfeksiyonları (follikülit).

Yaygın olmayan: İmpetigo, egzemanın şiddetlenmesi, herpes simplex, herpes simplex dermatiti (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, uygulama yerinde döküntü, ağrı, parestezi, derinin pul pul dökülmesi, kuruluk, ödem, deri papillomu, çıban gibi reaksiyonlar.

Pazarlama sonrası deneyimde aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Sıklık tahmini, bildirilme oranı esas alınarak yapılmıştır. Bu reaksiyonlar büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklık, tahmini değerleri yansıtmaktadır.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

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

Nedensel bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte, pimekrolimus krem kullanan hastalarda kutanöz ve diğer lenfoma türleri ve deri kanserleri de dahil olmak üzere, nadiren malignite vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ELİDEL %1 krem ile ilgili herhangi bir doz aşımı deneyimi mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer dermatolojikler

ATC kodu: D11AX15

Non-klinik farmakoloji:

Antiinflamatuvar bir askomisin makrolaktam türevi olan pimekrolimus, T hücreleriyle mast hücrelerindeki pro-inflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin yapımının ve salıverilmesinin selektif bir inhibitörüdür.

Pimekrolimus, makrofilin-12'ye yüksek bir affiniteyle bağlanarak kalsiyuma-bağımlı fosfataz kalsinörünü inhibe eder. Sonuç olarak, pimekrolimus T hücresi proliferasyonunu inhibe eder ve interlökin-2, interferon-gamma, interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10, tümör nekroz faktörü alfa ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör gibi tip 2 yardımcı T hücresi (TH2) ve tip 1 yardımcı T hücresi (TH1) ve kökenli inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu ve salıverilmesini önler. Pimekrolimus ve takrolimus, bir atopik dermatit hastasının derisinden izole edilen insan T-yardımcı hücre klonlarında hafızaya alınan antijen yanıtları konusunda benzer

güçlere sahiptir. Pimekrolimus *in vitro* olarak ayrıca, mast hücrelerinden, antijen/IgE stimülasyonu sonrası sitokin ve pro-inflamatuvar mediyatör salıverilmesini önlemektedir. Pimekrolimus keratinosit, fibroblast veya endotelial hücre dizilerinin gelişimini etkilemez ve keratinosit, fibroblast ya da endotelial hücre dizilerinin üremesini etkilememesi ve kortikosteroidlerin aksine murin Langerhans hücrelerinin ve insan monositlerinden köken alan dendritik hücrelerin farklılaşmasını, matürasyonunu, fonksiyonlarını ve canlılığını bozmaması, pimekrolimusun hücreler üzerindeki etki mekanizmasının seçici olduğunu göstermektedir.

Pimekrolimus krem ve takrolimus merhem gibi çeşitli topikal formülasyonların kullanıldığı çalışmalarda, pimekrolimusun *in vitro* olarak deriye nüfuz etme açısından kortikosteroidlere ya da takrolimusa benzediği, ama deriden geçme oranının onlara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Bu durum, topikal uygulamadan sonra pimekrolimusa sistemik maruziyetin takrolimus ve kortikosteroidlere göre daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

Pimekrolimus, topikal ve sistemik uygulama sonrası hayvanlardaki deri inflamasyonu modellerinde yüksek antiinflamatuvar aktivite gösterir. Pimekrolimus, domuzlardaki alerjik temas dermatiti (ATD) modelinde topikal uygulama sonrası, son derece güçlü kortikosteroidler olan klobetazol-17-propionat ve flutikazon kadar etkilidir. İrritan kontakt dermatit için geliştirilen murin modellerinde gösterildiği gibi, topikal pimekrolimus iritanlara karşı inflamatuvar yanıtı da inhibe eder. Ayrıca, atopik dermatitin akut özelliklerini taklit eden bir model olan hipomagnezemik tüsüz sıçanlarda, topikal ve oral pimekrolimusun histopatolojik değişiklikleri normal hale getirdiği ve deri inflamasyonunun ve kaşıntıyı etkili bir şekilde azalttığı saptanmıştır. Oral pimekrolimus, sıçan ATD'sinde deri inflamasyonunun inhibe edilmesinde siklosporin A'ya göre 4 kat, takrolimusa göre ise >2 kat üstündür.

Klobetazol-17-propionattan farklı olarak, topikal pimekrolimusun domuzlarda deri atrofisine neden olmadığı görülmüştür. Ayrıca, klobetazol-17-propionattan ve flutikazondan farklı olarak, pimekrolimusun domuzlarda deri dokusunda değişikliklere ve beyazlaşmaya neden olmadığı da saptanmıştır. Topikal pimekrolimus, farelerde epidermal Langerhans hücrelerini etkilemez. Bunun aksine, hidrokortizon da dahil olmak üzere standart topikal kortikosteroidlerle uygulanan tedavi, Langerhans hücrelerinde %96-100 azalmaya neden olmuştur. Yakın zamanda atopik dermatitli hastaların deri biyopsilerinde yapılan bir analiz, 3 hafta boyunca bir kortikosteroid olan beta-metazon %0.1 ile uygulanan tedavinin Langerhans hücrelerinde azalmaya neden olduğunu, ELİDEL %1 krem tedavisinin ise böyle bir etkiye yol açmadığını; buna karşılık iki ilacın da T hücrelerinde anlamlı ölçüde azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, bu çalışmalarda ve *in vitro* çalışmalarda elde edilen bulgular, topikal olarak uygulanan pimekrolimusun Langerhans hücrelerinin/dendritik hücrelerin 'naive'(saf) T hücrelerinin efektör T hücrelerine farklılaşmasını (Bu fonksiyon, immün sistemin geliştirilmesinde ve spesifik immün yeterliliğin sürekliliğinin sağlanmasında anahtar rol oynamaktadır.) etkilemesinin beklenmediğini göstermektedir.

Deri inflamasyonu modellerindeki etkililiğinin aksine, pimekrolimusun sistemik immün yanıtları etkileme potansiyeli, sistemik immün baskılama modellerinde ve doz karşılaştırmasına dayanarak gösterildiği üzere, takrolimus ve siklosporin A'ya göre daha düşüktür.

Pimekrolimusun sistemik bağışıklık cevabını etkileme potansiyeli, deri inflamasyonu ile ilgili modellerdeki etkinliğinin aksine zayıftır. Sıçanlarda subkutan pimekrolimusun antikor oluşumunu inhibe etme gücü, takrolimusun 48'de biri kadardır. Sıçanlara uygulanan subkutan siklosporin A ve takrolimus enjeksiyonlarının, lokalize 'graft-versus-host' reaksiyonunu

pimekrolimusa göre 8 kat ve 66 kat daha güçlü bir şekilde baskıladığı görülmüştür. Farelerde oral pimekrolimus, siklosporin A ve takrolimusun aksine, alerjik temas dermatitinde ne primer bağışıklık cevabını olumsuz yönde etkiler, ne de lenf bezi ağırlığını ve sellülariteyi azaltır. Veriler, topikal pimekrolimus/ELİDEL'in deride yüksek ve seçici antiinflamatuvar aktiviteye ve minimum düzeyle perkütan rezorpsiyona sahip olduğunu göstermektedir. Pimekrolimus, T hücreleri ve mast hücreleri üzerindeki seçici etkisi, Langerhans hücrelerini/dendritik hücreleri bozmaması, deri atrofisini indüklememesi ve deriden daha az oranda geçmesi açısından kortikosteroidlerden farklıdır. Deriden daha az oranda geçmesi ve sistemik immün yanıtları etkileme potansiyelinin daha düşük olması açısından da takrolimustan farklıdır.

Hayvanlarda yapılan farmakolojik güvenlik çalışmalarında tek doz oral pimekrolimus, temel pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonları etkilememiştir. Merkezi sinir sistemi ve endokrin parametreler de (örneğin büyüme hormonu, prolaktin, luteinizan hormon, testosteron, kortikosteron) etkilenmemiştir. T hücrelerindeki ve mast hücrelerinde proinflamatuvar sitokinlerin ve mediyatörlerin üretiminin ve salıverilmesinin seçici bir inhibitörü olarak gösterdiği etki mekanizması göz önünde tutulduğunda, pimekrolimusun hipotalamo-hipofizo adrenal aks üzerinde herhangi bir etki göstermesi beklenmemektedir.

Klinik veriler:

Pediyatrik hastalarda kısa süreli (akut) tedavi:

Çocuklar ve adolesans çağındakiler: 2-17 yaş grubundaki 403 pediyatrik hastanın katıldığı, 6 hafta devam eden, kontrollerin vehikül uyguladığı iki çalışma yapılmış ve hastalar günde 2 defa ELİDEL kullanmıştır. Her iki çalışmanın verileri birleştirilmiştir.

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

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

		Çocuklar ve adolesans çağındakiler			Bebekler		
Sonlanım noktası	Kriterler	ELİDEL %1 (N=267)	Vehikül (N=136)	p değeri	ELİDEL %1 (N=123)	Vehikül (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 ³	Bir bütün olarak (ortalama % değişiklik) ³	- 43.6	- 0.7	< 0.001	- 61.8	+ 7.35	< 0.001
EASI ³	Baş/boyu n (ortalama % değişiklik) ³	-61.1	+ 0.6	< 0.001	- 74.0	+ 31.48	< 0.001

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

³Eczema Area Severity Index (EASI) : Etkilenen vücut yüzey alanı ve klinik bulgularda (eritem, infiltrasyon, ekzoriyasyon, likenifikasyon) ortalama değişiklik (% olarak)

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

²Düzelme = Başlangıca kıyasla daha düşük IGA puanı

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

Çocuklarla adolesans çağındakilerin %44'ünde bebeklerin ise %70'inde kaşıntı, ilk hafta içerisinde anlamlı şekilde azaldı.

Pediyatrik hastalarda uzun süreli tedavi:

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

ELİDEL grubundaki hastalarda yumuşatıcılara ilave olarak, kaşıntı ve kızarıklık gibi belirtiler ilk ortaya çıktığında, bunların atopik dermatitin alevlenmesine dönüşmesini önlemek amacıyla ELİDEL uygulanmış ve orta güçteki topikal kortikosteroidlere yalnızca, ELİDEL’le kontrol altına alınamayan vakalarda başvurulmuştur.

Kontrol grubundaki hastalara, yumuşatıcı ve alevlenme dönemlerinde de buna ilave olarak orta güçteki topikal kortikosteroidler şeklinde olan standart tedavi uygulanmıştır. Çalışmanın çift-kör olabilmesi için, ELİDEL %1 krem yerine ELİDEL vehikülü kullanılmıştır.

Her iki çalışmada da alevlenme dönemlerinin, ilk basamak tedavi ilacı olarak ELİDEL kullanılan hastalarda, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür ($p<0.001$). Bu şekilde kullanılan ELİDEL ile; bütün sekonder değerlendirmelerde (Eczema Area Severity Index, IGA, hastalar tarafından yapılan değerlendirme) daha iyi sonuç elde edilmiş ve kaşıntı, ELİDEL ile 1 hafta içerisinde kontrol altına alınmıştır. 6 ve 12 aylık tedaviyi alevlenme dönemi hiç görülmeksizin tamamlayan hasta oranı, ELİDEL kullananlarda, kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek (sırasıyla çocuklarda %34'e karşılık %61; bebeklerde %33'e karşılık %70 ve çocuklarda %28'e karşılık %51) bulunmuştur. İlk 6 ve 12 ay içerisinde topikal kortikosteroid ihtiyacı duyulmayan hasta oranları da ELİDEL kullananlarda, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olmuştur (sırasıyla çocuklarda %37'ye karşılık %65; bebeklerde %39'a karşılık %70 ve çocuklarda %32'ye karşılık %57). ELİDEL’in etkililiği zaman içerisinde azalmamış ve söz konusu ilk belirtilerin alevlenme dönemi yönünde ilerlemesinin önlenmesinde herhangi bir azalma görülmemiştir.

Özel çalışmalar:

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

ELİDEL’in insanlarda deri atrofisi yapma 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 vehikülü, deri kalınlığında azalmaya yol açmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

Hayvanlardan elde edilen veriler:

Pimekrolimus, lipofiliktir ve topikal olarak uygulandığında, derin dokulara çok az miktarda geçer. Mini domuzlarda ELİDEL’in yarı oklüzyon altında 22 saat süreyle tek sefer uygulanmasıyla sistemik dolaşıma geçen, ilaçla-bağlantılı materyal oranı, %1’i aşmamış ve değişikliğe uğramamış pimekrolimusun biyoyararlanım oranının %0,03 dolayında olduğu

bulunmuştur. Radyoaktif olarak işaretlenmiş, ilaçla-bağlantılı materyal miktarı, 22 saatlik bir uygulamadan sonra ilk 10 gün boyunca hemen hiç değişmemiş; dozdan sonraki ilk 5 gün boyunca bu materyalin neredeyse tamamının, değişikliğe uğramamış pimekrolimus olduğu görülmüştür. Topikal uygulamayı takiben sistemik dolaşıma geçen miktarın çok büyük bir bölümü, tamamen metabolize edilmiş ve safra yoluyla dışkıya salgılanarak vücuttan atılmıştır.

İnsanlardan elde edilen veriler:

Erişkinlerdeki emilimi;

Pimekrolimusun sistemik emilimi, toplam vücut yüzeyinin (BSA) %15-59'unu kaplayan atopik dermatiti (egzema) olan ve 3 hafta boyunca günde 2 defa ELİDEL Krem % 1 kullanan, 12 erişkin hastada araştırılmıştır. Alınan kan örneklerinin %77,5'indeki pimekrolimus konsantrasyonlarının ölçüm yönteminin alt duyarlılık sınırı olan mililitrede 0,5 nanogramın altında bulunduğu, %99,8'inde ise 1 ng/ml'den düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma sırasında 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 hastanın kanındaki pimekrolimus konsantrasyonunun daima düşük ve çoğu zaman ölçüm yönteminin duyarlılık alt sınırının altında olduğu görülmüştür. Tedavinin altıncı haftasında ölçülen en yüksek konsantrasyonlar, yalnızca 2 hastada olmak üzere 0,8 ng/ml bulunmuş ve 12 aylık çalışma süresi boyunca kandaki pimekrolimus konsantrasyonu hiçbir hastada yükselmemiştir. El dermatiti olan ve 3 hafta boyunca günde 2 defa ELİDEL (ellerin avuç içi ve el sırtı bölümlerine uygulama, gece boyu oklüzyonla kullanan 13 erişkin hastanın kanındaki en yüksek pimekrolimus konsantrasyonu 0,91 ng/ml olmuştur.

Topikal uygulama sonrasında kandaki pimekrolimus düzeylerinin çoğu zaman ölçüm yönteminin alt duyarlılık sınırından düşük olması nedeniyle Eğri Altı Alan (EAA) değeri yalnızca birkaç bireyde hesaplanabilmiştir. Atopik dermatiti olan ve her ziyaret gününde pimekrolimus konsantrasyonu ölçülebilen en az 3 örnek veren 8 erişkin hastadaki EAA_{0-12 saat} değerleri, 2,5-11,4 ng.saat/ml arasında değişmiştir.

Çocuklardaki emilim;

Pimekrolimusun pediyatrik yaş grubundaki emilimi, yaşları 3 aylık ile 14 yaş arasında değişen ve total vücut yüzeyinin %10-92'sinde atopik dermatit (egzema) bulunan 58 hastada incelenmiştir. 3 hafta boyunca günde 2 defa ELİDEL ile tedavi edilen bu çocukların 5'inde tedaviye bir yıl boyunca "ihtiyaç duyuldukça" devam edilmiştir.

Bu pediyatrik hastalarda tedavi edilen lezyonların yaygınlığından ve tedavi süresinden bağımsız olarak ölçülen kan konsantrasyonları daima düşük kalmış ve aynı pozolojinin kullanıldığı erişkin hastalardakine yakın değerlerde bulunmuştur. Kandaki pimekrolimus konsantrasyonlarının % 60'ı, ölçüm yöntemi alt duyarlılık sınırı olan 0,5 ng/ml'nin altında bütün kan örneklerinin % 97'sindeki pimekrolimus konsantrasyonu ise 2 ng/ml'den düşük bulunmuştur. Kandaki en yüksek pimekrolimus konsantrasyonları (2,0 ng/ml) biri 8 aylık diğeri 14 yaşındaki 2 hastada ölçülmüştür.

En küçük (3-23 aylık) hastalarda ölçülen en yüksek kan konsantrasyonu bir hastada 2,6 ng/ml bulunmuştur. Bir yıl süreyle tedavisine devam edilen 5 çocuktaki kan konsantrasyonları hep düşük değerlerde kalmış ve en yüksek değer bir hastada 1,94 ng/ml olmuştur. 12 aylık tedavi boyunca bu 5 hastanın hiçbirinde kan konsantrasyonları yükselmemiştir.

Her vizit gününde ölçülebilir en az 3 kan konsantrasyonu bulunan ve yaşları 2-14 arasında değişen 8 pediyatrik hastada EAA_{0-12 saat} değerleri 5,4 ile 18,8 ng.saat/ml arasında değişmiştir. 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.

Oral farmakokinetik verilerle karşılaştırma;

4 hafta boyunca günde 1 defa 5 mg ile 2 defa 30 mg arasında değişen dozlarda oral pimekrolimus ile tedavi edilen psoriasis vakalarında ilaç, en yüksek doz dahil bütün dozlarda iyi tolere edilmiştir. Hiçbir ciddi advers olay bildirilmemiş, fiziksel muayene bulgularında, vital bulgular ve laboratuvar (böbrek dahil) güvenlik parametrelerinde anlamlı hiçbir değişiklik meydana gelmemiştir. En yüksek doza eşlik eden EAA_{0-12 saat} değeri 294,9 ng.saat/ml olmuştur. Bu EAA değeri 3 hafta süreyle günde 2 defa topikal ELİDEL kullanan erişkin ve pediyatrik atopik dermatit (egzema) vakalarında hesaplanan ortalama EAA_{0-12 saat} değerlerinin (sırasıyla 11,4 ve 18,8 ng.saat/ml), sırasıyla 26 ve 16 katıdır.

Dağılım:

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

İn 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 gözüken orta derecede polariteye sahip çok sayıda minör metabolit bulunmuştur.

İn vitro olarak insan derisinde hiçbir ilaç metabolizması gözlenmemiştir.

Eliminasyon:

Dozdaki radyoaktivite vücuttan öncelikle (%78,4) dışkıyla, çok küçük bir bölüm olarak da idrarla (%2,5) 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 güvenlik verileri

Dermal uygulama sonrası toksikoloji çalışmaları:

Krem şeklindeki pimekrolimus formülasyonlarının çeşitli hayvan türlerinde kullanıldığı, çok sayıda klinik öncesi güvenlik çalışmaları yapılmış ve herhangi bir iritasyon (ısığa duyarlılık) ya da lokal veya sistemik toksisite kanıtı görülmemiştir.

Şıçanlarda ELİDEL kullanılarak yapılan ve 2 yıl devam eden bir dermal karsinojen etki çalışmasında; pratikte uygulanabilecek en yüksek günlük doz olan 10 mg/kg veya 110 mg/m² pimekrolimusla, deride ya da sistemik hiçbir karsinojen etki gözlenmemiştir. Bu doza karşılık gelen ortalama EAA_{0-24 saat} değeri, 125 ng x saat/ml olup, klinik çalışmalara katılan pediatrik hastalarda hesaplanan en yüksek EAA değerinin 3,3 katına eşittir. Etanol içerisinde pimekrolimus kullanılan farelerdeki bir dermal karsinojen etki çalışmasında; en yüksek doz (günde 4 mg/kg veya 12 mg/m²) dahil bütün dozlarda deri veya diğer organ neoplazmlarının insidansında artış görülmemiştir. En yüksek doza karşılık gelen ortalama EAA_{0-24 saat} değeri 1040 ng x saat/ml olup klinik çalışmalara katılan pediatrik hastalarda hesaplanan en yüksek değer 27 katıdır.

Tüysüz farelerde ELİDEL kullanılarak yapılan bir dermal fotokarsinojenisite çalışmasında; kullanılan en yüksek günlük doz olan 10 mg/kg veya 30 mg/m² dahil hiçbir dozda, vehikül verilen hayvanlara kıyasla fotokarsinojen etkide artış görülmemiştir. Bu en yüksek doza karşılık gelen ortalama EAA_{0-24 saat} değeri, 2100 ng x saat/ml olup klinik çalışmalara katılan pediatrik hastalarda hesaplanan en yüksek EAA değerinin 55 katına eşittir.

Dermal üreme çalışmalarında, pratikte test edilebilen en yüksek günlük dozda (sıçanlarda 10 mg/kg veya 110 mg/m²; tavşanlarda 10 mg/kg veya 36 mg/m²) hiçbir maternal veya fetal toksisite görülmemiştir. Bu yüksek doza eşlik eden ortalama EAA_{0-24 saat} değerleri tavşanda 24,8 ng x saat/ml olmuş, sıçanlarda ise hesaplanamamıştır.

Oral kullanım sonrası toksikoloji çalışmaları:

Klinik çalışmalarda görülmeyen advers reaksiyonların, insanlardaki maksimal dozdan çok daha yüksek dozlara karşılık gelen dozların kullanıldığı hayvanlarda görülmüş olması, bunların klinikte pek az önem taşıdığını gösterir. Hayvanlarda görülen bu advers reaksiyonlar şu şekildedir: Günde 45 mg/kg'a veya 490 mg/m²'ye (ortalama EAA_{0-24 saat} değeri 1448 ng x saat/ml; erişkin hastalardaki maksimal EAA değerinin en az 63 katı) kadar olan oral dozlar kullanılan sıçanlarda hafif maternal toksisite, estrus siklüsü bozuklukları, implantasyon sonrası embriyo kaybı ve doğan yavru sayısında azalma görülmüştür.

Sıçanlarda oral yolla uygulama yapılan bir fertilite ve embriyo-fötal gelişim çalışmasında, 45 mg/kg/gün doz uygulandığında (EAA karşılaştırmalarına göre İnsanlar İçin Önerilen Maksimum Dozun (MRHD) 38 katı), estrus döngüsünde bozulmalar, implantasyon sonrası kayıp ve yavru sayısında azalma gözlenmiştir. 10 mg/kg/gün dozda (EAA karşılaştırmalarına göre 12 x MRHD), dişi sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Bu çalışmada test edilen en yüksek doz olan 45 mg/kg/gün dozda (EAA karşılaştırmalarına göre 23 x MRHD), erkek sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Sıçanlarda oral yolla uygulama yapılan ikinci bir fertilite ve embriyo-fötal gelişim çalışmasında, 45 mg/kg/gün dozda (EAA karşılaştırmalarına göre erkekler için 123 x MRHD, dişiler için 192 x MRHD), erkeklerde testis ve epididim ağırlıklarında azalma, testiküler sperm sayılarında ve hareketli spermlerde azalma, dişilerde ise estrus döngüsünde bozulma, corpus luteum azalması, implantasyonda ve canlı fötüs sayısında azalma gözlenmiştir. 10 mg/kg/gün dozda (EAA karşılaştırmalarına göre 5 x MRHD), dişi sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. 2 mg/kg/gün dozda (EAA karşılaştırmalarına göre 0,7 x MRHD), erkek sıçanlarda fertilite üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

Tavşanlarda oral yolla uygulama yapılan bir üreme çalışmasında, en yüksek doz olan ve ortalama 147 ng x saat/ml'ye (erişkin insanlarda gözlemlenen maksimal EAA değerinin en az 6 katı)

karşılık gelen günde 20 mg/kg veya 72 mg/m² pimekrolimusa maternal toksisite eşlik etmiş; embriyotoksisite ya da teratojen etki ise görülmemiştir.

Farelerde yapılan bir oral karsinojen etki çalışmasında, en yüksek doz olan ve ortalama 9831 ng x saat/ml'lik EAA_{0-24 saat} değerine (klinik çalışmalara katılan pediatrik hastalardaki maksimal EAA değerinin en az 258 katı) karşılık gelen günde 45 mg/kg veya 135 mg/m² pimekrolimus: kontrollara kıyasla %13 daha yüksek lenfoma insidansı ve immünosupresyon belirtileri eşlik etmiştir. Günde 15 mg/kg veya 45 mg/m²'lik (ortalama 5059 ng x saat/ml'lik, klinik çalışmalara katılan çocuklardaki maksimal EAA değerinin 133 katına eşdeğer EAA_{0-24 sat} değerine karşılık gelen) dozlar, lenfomaya veya bağışıklık sisteminde, ortaya konulabilecek herhangi bir etkiye neden olmamıştır. Sıçanlardaki bir oral karsinojen etki çalışmasında, tolere edilen maksimal dozun üzerindeki bir doz olan ve ortalama 1550 mg.saat/ml'lik EAA_{0-24 saat} değerine (klinik çalışmalara katılan pediatrik hastalardaki maksimal EAA değerinin 41 katı) eşlik eden herhangi bir karsinojen etki potansiyeli gözlemlenmemiştir.

Ames testi, fare lenfoma L5178Y testi, V79 Çin hamsteri hücrelerindeki kromozom aberasyon testi ve fare mikronükleus testi dahil çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* genotoksik etki testi, pimekrolimusun bir mutajen ya da klastojen bir potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

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

Karşılaştırma çalışmalarının yetersizliğinden, bu tıbbi ürün diğer topikal ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Yumuşatıcılar ELİDEL ile beraber uygulanabilir (Bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

Tüp açıldıktan sonra içeriği 1 yıl içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ELİDEL Krem, 30 g'lık alüminyum tüpte

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

Tel: 0 216 560 10 00

Faks: 0 216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

31.07.2003 - 114 / 26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2003

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

01.07.2010