

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Elidel 10 mg/g cream

Елидел 10 mg/g крем

2. Качествен и количествен състав

1g от крема съдържа 10 mg pimecrolimus.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Крем

Белезникав и хомогенен

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Elidel е показан за пациенти с лека до умерена форма на атопичен дерматит (екзема) на възраст над 2 години, при които е нежелателно или невъзможно лечение с кортикостероиди за локално приложение. Това може да включва:

- непоносимост към кортикостероиди за локално приложение
- липса на ефект при употребата на кортикостероиди за локално приложение
- употреба по лицето и врата, където продължителното периодично лечение с кортикостероиди за локална употреба може да бъде неподходящо

4.2 Дозировка и начин на приложение

Elidel трябва да се предписва от лекари, които имат опит във външното лечение на атопичен дерматит.

Elidel може да се използва при краткосрочно лечение на симптомите на атопична екзема и периодично при продължително лечение за предотвратяване на обостряния.

Лечението с Elidel трябва да започне при появата на първите признаци и симптоми на атопичен дерматит. Elidel трябва да се прилага само на места засегнати от атопичния дерматит. Elidel трябва да се прилага за възможно най-краткия период по време на заболяването. Пациентът или лекуващият трябва да прекратят лечението, когато изчезнат симптомите на заболяването. Лечението трябва да бъде периодично, краткосрочно и да не бъде непрекъснато. Elidel трябва да се нанася като тънък слой на засегнатите места два пъти дневно.

Данните от клиничните изследвания са в подкрепа на периодичното третиране с Elidel в продължение на до 12 месеца.

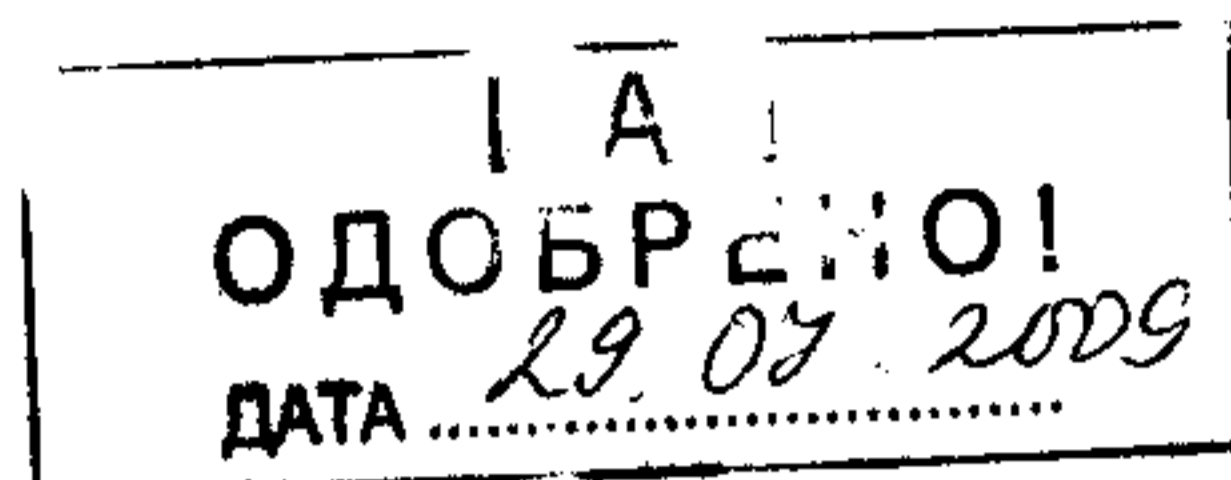
Ако след 6 седмици не настъпи подобрене или заболяването се изостри, третирането с Elidel трябва да се прекрати и да се обсъдят други лечебни средства.

Възрастни

Два пъти дневно нанасяйте тънък слой от Elidel върху засегнатата кожа, като втривате внимателно цялото количество. Трябва да се третира всички засегнати участъци от кожата, до настъпването на изчистване, когато лечението трябва да се прекрати.

Elidel може да се нанася върху всички участъци от кожата, включително кожата на главата и лицето, шията и интертригинозните области, с изключение на лигавиците. Elidel не трябва да се прилага при оклузии (вж. точка 4.4).

В рамките на продължителното лечение на атопичния дерматит (екзема), употребата на Elidel трябва да започне при първата поява на симптоматика, характерна за атопичния дерматит, за да се предотврати обостряне на заболяването. Elidel трябва да се прилага два пъти дневно. Емолиенти могат да се прилагат веднага след употребата на Elidel.



Деца

Употребата на Elidel при пациенти на възраст до 2 г. не се препоръчва до набирането на допълнителни данни.

Препоръките за дозиране и методите за прилагане при деца (2 – 11 годишна възраст) и юноши (12 - 17 години) са същите, както и при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти над 65-годишна възраст рядко се наблюдава атопичен дерматит (екзема). Клиничните проучвания с Elidel не включват достатъчен брой болни в тази възрастова група, за да се определи дали те отговарят по различен начин в сравнение с по-младите пациенти.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към пимекролимус, други макролактами, или което и да е от помощните вещества (вж. точка 6.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Elidel крем не трябва да се употребява при пациенти с наследствена или придобита имунонедостатъчност или при пациенти, чието лечение води до имуносупресия.

Не е известен ефектът върху локалния имуноен отговор на кожата и честотата на кожни злокачествени образувания след продължителна употреба. Elidel не трябва да се нанася върху кожни участъци с потенциален риск от злокачествени образувания или лезии.

Elidel не бива да се нанася върху участъци от кожата, засегнати от остри кожни вирусни инфекции (херпес симплекс, варицела).

Не е изследвана ефикасността и безопасността на Elidel при лечение на клинично инфектиран атопичен дерматит. Преди започване на лечението с Elidel клиничните инфекции в третираните участъци трябва да се изчистят.

Тъй като пациентите с атопичен дерматит са предразположени към повърхностни кожни инфекции, включително херпетична екзема (варицелоподобен обрив на Kaposi), лечението с Elidel може да увеличи риска от кожна вирусна инфекция с херпес симплекс или от херпетична екзема (проявяваща се като бързо разпространяващи се везикуларни и ерозивни лезии). При наличие на кожна инфекция с херпес симплекс лечението с Elidel на мястото на инфекцията трябва да се прекрати, докато тя не бъде излекувана напълно.

При пациенти с тежък атопичен дерматит може да има повишен риск от кожни бактериални инфекции (импетиго) по време на лечението с Elidel.

Употребата на Elidel може да причини леки, бързопреходни реакции на мястото на прилагането като чувство на затопляне и/или чувство на парене. Ако реакцията на мястото на приложение е сериозна, следва да се преоцени ползата от по-нататъшно лечение.

Внимателно трябва да се избягва контакт с очите и лигавиците. При случайно прилагане в тези области кремът изцяло трябва да се отстрани чрез избърсване и/или промиване с вода.

Лекарят трябва да посъветва пациентите да вземат подходящи мерки за предпазване от слънчева светлина, като например минимално време на излагане, използване на продукти, създаващи защитен екран и подходящо облекло (вж. точка 4.5).

Elidel съдържа цетилов алкохол и стеарилов алкохол, които могат да предизвикат местни кожни реакции. Освен това Elidel съдържа пропиленгликол, който може да предизвика дразнене на кожата.

Elidel съдържа активното вещество пимекролимус, калциневринов инхибитор. При пациенти с трансплантация, продължителната системна експозиция на интензивна имуносупресия, последвана от системно приемане на калциневринови инхибитори се свързва с повишен риск за развитие на лимфоми и злокачествени кожни образувания.

При пациенти използващи пимекролимус крем са докладвани случаи на злокачествени образувания, включително кожни и други видове лимфоми, както и рак на кожата (вж. точка 4.8). Все пак, при пациенти с atopичен дерматит, лекувани с Elidel не са открити значителни нива на пимекролимус в кръвта.

В клинични проучвания са били докладвани 14/1 544 (0,9 %) случая на лимфаденопатия при употреба на Elidel 1mg/g крем. Тези случаи на лимфаденопатия обикновено са били свързани с инфекции и са отзвучавали след подходящо антибиотично лечение. Мнозинството от тези 14 случая, или са имали ясна етиология, или са отзвучали. При пациентите, които получават Elidel 1mg/g крем и развият лимфаденопатия, трябва да се изследва етиологията. При липса на ясна етиология за лимфаденопатия, или при наличие на остра инфекциозна мононуклеоза, терапията с Elidel 1mg/g крем трябва да се преустанови. Пациентите, които развият лимфаденопатия, трябва да бъдат наблюдавани, за да се осигури излекуване на лимфаденопатията.

Популация с потенциално висок риск от системна експозиция

Elidel не е изследван при пациенти със синдром на Netherton. Поради потенциален риск от увеличена абсорбция на пимекролимус, употребата на Elidel не се препоръчва при пациенти със синдром на Netherton.

Тъй като безопасността на Elidel не е установена при болни с еритродермия, не се препоръчва прилагането на продукта при тази група пациенти. Прилагането на Elidel при пациенти с оклузия не е изследвано. Оклузивните превръзки не се препоръчват.

Системните концентрации може да са по-високи при пациенти с тежко възпалена и/или наранена кожа.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциалните взаимодействия между Elidel и други лекарствени продукти не са проучвани системно. Пимекролимус се разгражда изключително от CYP 450 3A4. Като се има предвид минималната степен на абсорбция, не се предполага възникване на взаимодействие между Elidel и лекарствата за системно приложение (вж. точка 5.2).

Настоящите данни показват, че Elidel може да се използва едновременно с антибиотици, антихистаминови средства и кортикостероиди (перорални, назални, инхалационни).

Като се има предвид минималната степен на абсорбция, малко вероятно е възникването на потенциално системно взаимодействие с ваксини. Все пак, това взаимодействие не е проучвано. Ето защо, при пациенти с изразени оплаквания се препоръчва ваксинирането да става в интервалите между лечението.

Няма опит от едновременното прилагане на имunosупресивни продукти срещу atopична екзема като UVB, UVA, PUVA, азатиоприн и циклоспорин А.

Elidel няма потенциално фотокарциногенно действие при животни (вж. точка 5.3). Въпреки това, тъй като ефектите при хора не са известни, прекаленото излагане на кожата на ултравиолетова светлина, включително от солариум, както и терапия с PUVA, UVA, или UVB по време на лечението с Elidel трябва да се избягват.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Elidel при бременни. Проучванията на кожното прилагане при животни не установяват директен или индиректен вреден ефект по отношение на ембрионалното/фетално развитие. Проучванията на перорално приложение при животни показват токсичност по отношение на размножителните функции. (вж. точка 5.3). Като се има предвид минималната степен на абсорбция на пимекролимус при локално приложение на Elidel (вж. точка 5.2.), потенциалният риск при хора се счита за ограничен. Все пак, Elidel не следва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не са провеждани проучвания върху животни за екскреция в кърмата след локално прилагане на Elidel, не са изследвани ефектите му и при жени-кърмачки. Не се знае дали след локално приложение пимекролимус се екскретира с кърмата.

Като се има предвид обаче минималната степен на абсорбция на пимекролимус след локално приложение на Elidel, (вж. точка 5.2), потенциалният риск при хора се счита за незначителен. Изисква се повишено внимание при прилагането на Elidel на жени-кърмачки.

Употребата на Elidel от жени-кърмачки се допуска, но Elidel не трябва да се нанася върху гърдите, за да се избегне евентуално неволен перорален прием от кърмачето.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Elidel не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани ефекти са реакции на мястото на прилагане, наблюдавани при около 19% от болните, лекувани с Elidel, както и при 16% от болните в контролните групи. Тези реакции, обикновено възникващи в началото на лечението, са леки до умерени и краткотрайни.

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечести ($\geq 1/1000$, $<1/100$); редки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$, включително отделни съобщения).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	кожни инфекции (фоликулит)
Нечести	фурункул, импетиго, херпес симплекс, херпес зостер, дерматит, причинен от херпес симплекс (екзема херпетикум), кожен папиллом и влошаване на състоянието
Редки	алергични реакции (напр. обрив, уртикария, ангиоедем), нарушение в оцветяването на кожата (напр. хипопигментация, хиперпигментация)
Нарушения на метаболизма и храненето	
Редки	алкохолна непоносимост (в повечето случаи зачервяване, обрив, парене, сърбеж или подуване скоро след прием на алкохол)
Инфекции и инфестации	
Нечести	молускум контагиозум
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	парене на мястото на приложение
Чести	реакции на мястото на приложение (дразнене, сърбеж и зачервяване)
Нечести	нарушения на мястото на приложение (обрив, болка, парестезия, десквамация, сухота, оток)
Нарушения на имунната система	
Много редки	анафилактични реакции, включително тежки форми

Постмаркетингови проучвания: при пациенти използващи пимекролимус крем, са докладвани случаи на злокачествени образувания, включително кожни и други видове лимфоми, рак на кожата (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на Elidel.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други дерматологични, АТС код: D11AX15

Неклинична фармакология

Пимекролимус е липофилно противовъзпалително производно на аскомицин макролактам и клетъчно-селективен инхибитор на образуването и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

Пимекролимус свързва с висок афинитет към макрофилин-12 и инхибира калций-зависимата фосфатаза калциневрин. В резултат на това, той блокира синтеза на възпалителни цитокини в Т клетките.

Върху животински модел на кожно възпаление пимекролимус проявява мощна противовъзпалителна активност след локално или системно приложение. Върху модел на алергичен контактен дерматит при прасе локално приложеният пимекролимус проявява ефект, равностоеен на ефекта на мощните кортикостероиди. За разлика от кортикостероидите, пимекролимус не причинява кожна атрофия при прасета и не засяга Лангерхансовите клетки в кожата на мишки.

Пимекролимус има слаба способност за повлияване на системния имуен отговор, както показват стандартните модели на системна имуносупресия. Нещо повече, пимекролимус нито нарушава първичния имуен отговор, нито засяга лимфните възли при алергичен контактен дерматит на мишки. Локално приложеният пимекролимус прониква по подобен начин, но много по-слабо от кортикостероидите през човешка кожа, което означава, че пимекролимус има много по-нисък потенциал за системна абсорбция.

В заключение, пимекролимус притежава кожно-селективен фармакологичен профил различен от кортикостероидите.

Клинични данни

Ефикасността и безопасността на Elidel са изследвани върху повече от 2000 пациенти, включително кърмачета (≥ 3 месеца), деца, юноши и възрастни, включени в проучвания от II и III фаза. Над 1500 от тези пациенти са лекувани с Elidel и над 500 – с контролен препарат, т.е носител без активните съставки на Elidel и/или кортикостероиди за локално приложение.

Краткосрочно (в острата фаза) лечение

Деца и юноши: Проведени са две шестседмични, контролирани (с добавките на медикамента) проучвания, включващи общо 403 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Болните са третирани два пъти дневно с Elidel. Данните от двете проучвания се са обобщени.

Кърмачета: Подобно шестседмично проучване е проведено сред 186 пациенти на възраст 3 – 23 месеца.

Крайните резултати за ефективност от тези три 6-седмични проучвания са следните:

Краен резултат	Показател	Деца и юноши			Кърмачета		
		Elidel 1 mg/g (N=267)	Носител (N=136)	p-стойност	Elidel 1 mg/g (N=123)	Носител (N=63)	p-стойност
IGA*:	Оздравели или почти оздравели ¹	34.8%	18.4%	<0.001	54.5%	23.8%	<0.001
IGA*	Подобрение ²	59.9%	33%	Не е изчислено	68%	40%	Не е изчислено
Пруритус:	Липсващ или лек	56.6%	33.8%	<0.001	72.4%	33.3%	<0.001
EASI ³ :	Общо (среден % на промяна) ³	-43.6	-0.7	<0.001	-61.8	+7.35	<0.001

EASI°:	Глава/шия (среден % на промяна) ³	-61.1	+0.6	<0.001	-74.0	+31.48	<0.001
--------	--	-------	------	--------	-------	--------	--------

* IGA – цялостна оценка на изследователите

° EASI – индекс за оценка тежестта на екземата: среден процент на промяна на клиничните симптоми (еритема, инфилтрация, ексориация, лихенификация) и обхванатата телесна площ

¹ р-стойност – основава се на СМН – теста, възприет от изследователския център

² Подобрене – по-нисък IGA от изходния

³ р-стойност, основава се на модела ANCOVA на EASI на 43-ия (последен ден), като се имат предвид изследователският център и лечението като изходни фактори (ден 1) на EASI като ковариант;

Значително подобрене по отношение на сърбежа е наблюдавано през първата седмица от лечението при 44% от децата и юношите и при 70% от кърмачетата.

Възрастни: Elidel е по-малко ефективен от 0.1% бетаметазон-17-валерат при краткосрочно лечение 3 седмици на възрастни пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит.

Продължително лечение

Извършени са две двойно-слепи проучвания върху продължително лечение на атопичен дерматит при 713 деца и юноши (2 – 17 годишна възраст) и 251 кърмачета (3 – 23 месечна възраст). Elidel е оценяван като първо и основно средство за лечение на атопичния дерматит.

Elidel е прилаган при поява на първите симптоми на сърбеж и зачервяване, с цел да се предотврати прогресирането на атопичния дерматит. Само в случаите на тежък пристъп, неовладян от Elidel, е включвано локално лечение с умерено мощни кортикостероиди. При започване на кортикостероидна терапия за овладяване на пристъп, лечението с Elidel е прекратявано. Контролната група е получавала само носител, без активните съставки на Elidel, за да изпълни условието за сляпо проучване.

И двете проучвания показват статистически значимо намаление на честотата на пристъпите ($p < 0,001$) в полза на лечението с Elidel; Elidel има по-добър ефект според всички второстепенни показатели (EASI, IGA, субективна оценка); постигнат е контрол на сърбежа в рамките на една седмица с Elidel. Повече пациенти, лекувани с Elidel, не са получавали остър пристъп в рамките на 6 месеца (деца – 61% с Elidel срещу 34% контроли); кърмачета (70% с Elidel срещу 33% контроли), както и в продължение на 12 месеца (деца 51% с Elidel срещу 28% контроли), кърмачета (57% при групата на Elidel спрямо 28% за контролната група).

Elidel позволява да се избегнат кортикостероидите за местно приложение: повече пациенти от групата, лекувана с Elidel, не са ползвали кортикостероиди в течение на 12 месеца (деца – 57% с Elidel mg/g крем срещу 32% контроли), кърмачета (64% при Elidel спрямо 35% за контролната група). Ефектът от лечението с Elidel е траен.

Проведено е подобно 6-месечно рандомизирано двойно-сляпо проучване върху паралелни групи, контролирано с носител без активни съставки при 192 възрастни пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит. Локално кортикостероидно лечение е прилагано през $14,2 \pm 24,2\%$ от дните на 24-седмичния период на лечение в групата, лекувана с Elidel и през $37,2 \pm 34,6\%$ от дните в контролната група ($p < 0.001$). Общо 50% от пациентите, третирани с Elidel не получават нов пристъп, в сравнение с 24% от пациентите в случайно избраната контролна група.

Проведено е едногодишно двойно сляпо проучване при възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит, за да се сравни ефекта на Elidel и ефекта на 0.1% триамцинолон ацетонид крем (за тяло и крайници) плюс 1% хидрокортизон ацетат крем (за лице, шия и кожни гънки). Както Elidel, така и кортикостероидите с локално действие са използвани без ограничения. Половината от пациентите в контролната група получават локални кортикостероиди през над 95% от дните на лечението. Elidel оказва по-слаб ефект от 0.1% триамцинолон ацетонид крем (за тяло и крайници) плюс 1% хидрокортизон ацетат крем (за лице, шия и кожни гънки) при дългосрочно третиране (52 седмици) на възрастни с умерен до тежък атопичен дерматит.

Дългосрочните контролирани клинични проучвания продължават 1 година. Има клинични данни за лечение на деца с продължителност на лечението до 24 месеца.

Честота на приложение по-голяма от два пъти дневно не е проучвана.

Специални проучвания

Според проучванията за поносимост, Elidel не проявява контактно сенсibiliзиращ, фототоксичен или фотосензитивен потенциал. Проучванията не са показали кумулативен дразнещ ефект.

Направено е сравнение между атрофогенния потенциал на Elidel при хора с този на кортикостероиди за локално приложение с умерен и силен ефект (бетаметазон-17-валериат 0,1% крем, триамцинолон ацетонид 0,1% крем) и носител без активни съставки при 16 здрави доброволци, лекувани в продължение на 4 седмици. И двата локални кортикостероиди са причинили значително намаление на кожната дебелина, измерена ехографски, в сравнение с Elidel и носителя му, които не индуцират намаление на кожната дебелина.

5.2. Фармакокинетични данни

Данни от проучвания при животни

Бионаличността на пимекролимус при мини-прасенца след единична дермална доза (приложена за 22ч под оклузивна превръзка) е 0.03%. Количеството на веществата, производни на активната съставка в кожата на мястото на прилагане (почти изключително непроменен пимекролимус) остава на практика постоянно в течение на 10 дни.

Данни при хора

Абсорбция при възрастните

Проучено е системното излагане на пимекролимус при 12 възрастни пациенти с atopичен дерматит, лекувани с Elidel два пъти дневно в продължение на 3 седмици. Засегнатата телесна площ (ТП) при тези пациенти е била между 15 – 59%. В 77,5% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0,5 ng/ml, а в 99,8% от всички проби - под 1 ng/ml. Най-високата концентрация на пимекролимус в кръвта е била 1,4 ng/ml, измерена при един пациент.

При 40 възрастни болни, лекувани в продължение до 1 година с Elidel и с изходни стойности на засегнатата ТП 14-62%, в 98% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0.5 ng/ml. Само при двама пациенти е била измерена максимална кръвна концентрация от 0,8 ng/ml на 6-тата седмица от започване на лечението. Не е наблюдавано увеличение на кръвната концентрация при нито един пациент през време на 12-месечното лечение. При 8 възрастни пациенти с atopичен дерматит, при които е било възможно количественото определяне на нивата на AUC, стойностите на AUC_(0-12 ч) са се движили между 2,5 и 11,4 ng h/ml.

Абсорбция при децата

Проучено е системното излагане на пимекролимус при 58 деца на възраст 3 месеца – 14 години. Засегнатата ТП варира от 10-92%. Тези деца са лекувани с Elidel два пъти дневно в продължение на 3 седмици, а пет от тях са лекувани до една година по схемата “тогава, когато е необходимо”.

Кръвните концентрации на пимекролимус са били постоянно ниски, независимо от степента на третираните лезии или продължителността на лечението. Стойностите са близки на измерените при възрастни пациенти. В около 60% от случаите кръвната концентрация на пимекролимус е била под 0,5 ng/ml, а 97% от общия брой на пробите са показали стойности под 2 ng/ml. Най-високата кръвна концентрация на пимекролимус – 2,0 ng/ml – е измерена при две деца на възраст 8 месеца и 14 години.

При кърмачета (на възраст от 3 до 23 месеца) най-високата отчетена плазмена концентрация е била 2,6 ng/ml, при един пациент. При пет деца, лекувани в продължение на 1 година, плазмените концентрации са били постоянно ниски (максимална концентрация от 1,94 ng/ml е измерена при един болен). Не е наблюдавано увеличение на концентрациите в кръвта с течение на времето в продължение на 12 месечна терапия при нито един от пациентите.

При 8 деца на възраст 2-14 години, стойностите на AUC_(0-12 ч) са се движили между 5,4 и 18,8 ng/ml. Ширината на обхвата на AUC, наблюдаван при пациенти с изходни стойности на засегнатата ТП <40% е сравнима с тази при болните със засегнатата ТП >40%.

Максималната третирана телесна площ при клинично-фармакологичните проучвания е била 92%, а при проучванията в III фаза – до 100%.

Разпределение

В съответствие със неговата кожна селективност, след локално приложение кръвната концентрация на пимекролимус е много ниска. Ето защо метаболизмът на пимекролимус не може да бъде определен след локално приложение.

Проучванията *in vitro* за протеинното свързване показват, че в 99,6% пимекролимус е свързан с плазмените протеини. По-голяма част от пимекролимус е свързан с различните плазмени лопопротеини.

Метаболизъм

След единична перорална доза на маркиран с радиоизотоп пимекролимус, приет от здрави доброволци, основният сходен на активната субстанция компонент в кръвта е непроменен пимекролимус. Установени са и много други, по-незначителни метаболити с умерена полярност, които вероятно са продукти на O-деметиране и окисляване.

Не е установен метаболизъм на пимекролимус в човешка кожа *in vitro*.

Екскреция

Свързаната с активната субстанция радиоактивност се отделя основно с изпражненията (78,4%) и само малка част (2,5%) се открива в урината. Общото средно възстановяване на радиоактивността е 80,9%. Изходното вещество не е открито в урината, а по-малко от 1% от радиоактивността в изпражненията е за сметка на непроменения пимекролимус.

5.3 Предклинични данни за безопасност

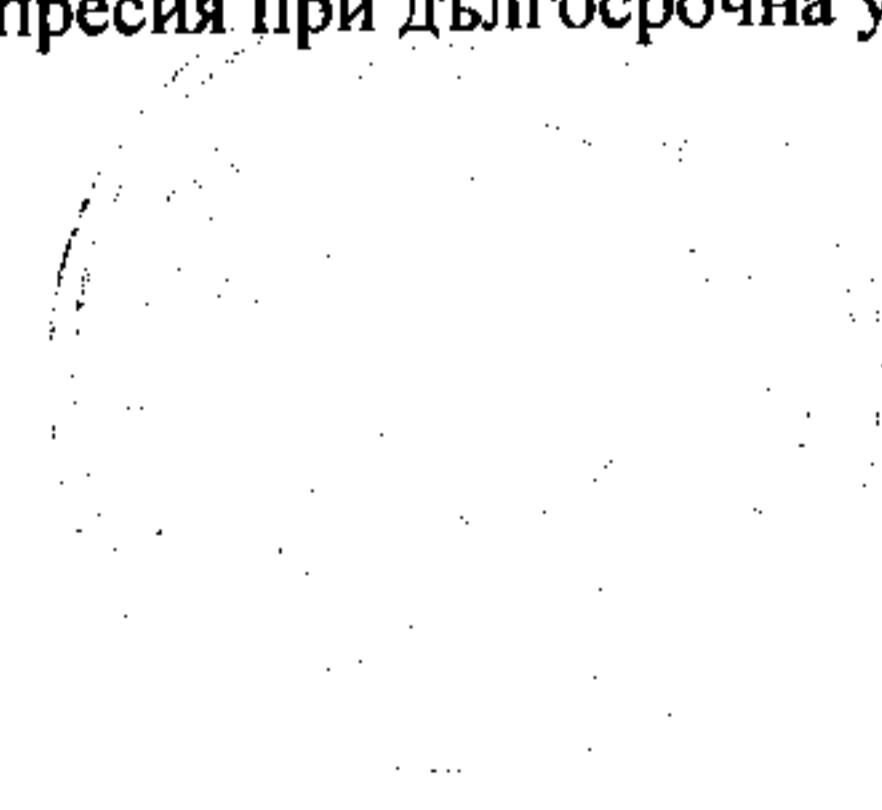
Обичайните изследвания за токсичност на повтарящата се доза, токсичност по отношение на репродуктивните функции и карциногенност при перорално приложение показват ефект само при дози, превишаващи в значителна степен прилаганите при лечението на хора, което прави този ефект клинично незначителен. Пимекролимус няма генотоксичен, антигенен, фототоксичен, фотоалергизиращ или фотокарциногенен потенциал. Кожното приложение при проучвания върху ембрионално/феталното развитие на плъхове и зайци и проучвания на карциногенния ефект при мишки и плъхове няма негативен ефект.

Въздействие върху размножителните органи и промяна на функциите на половите хормони са наблюдавани при мъжки и женски плъхове в проучвания за токсичност на повтаряща се доза след перорално приложение на 10 – 40 mg/kg/ден (= 20 до 60 пъти максималната доза при хора след кожно приложение). Тези данни се потвърждават от проучванията на ефектите върху фертилността. Наблюдаваният NOAEL (праг на негативно въздействие) по отношение на женската плодовитост е 10 mg/kg/ден (=20 пъти максималната човешка доза при кожно приложение). Проучването за ембриотоксичност след перорално приложение при зайци показва висока степен на резорбция, предизвикваща токсичен ефект у майките при дози от 20 mg/kg/ден (=7 пъти максималната доза при хора след дермално приложение); при това средният брой живородени ембриони не се променя.

В хода на 39-седмично проучване за перорална токсичност при маймуни, се наблюдава дозозависимо увеличение на случаите на лимфоми при всички дози. При някои животни се наблюдават обратими ефекти и/или поне частична обратимост на ефектите при преустановяване на приема. Невъзможността да се определи NOAEL, изключва оценка за прага на безопасност между неканцерогенната концентрация при маймуните и експозицията при пациенти. Системната експозиция при NOAEL от 15 mg/kg/ден е била 31 пъти по-висока от максималната експозиция наблюдавана при хора (педиатрични пациенти). Рискът за хора не може да бъде напълно изключен, тъй като не е известен потенциала за местна имunosупресия при дългосрочна употреба на пимекролимус крем.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Средноверижни триглицериди, олеинов алкохол, пропилен гликол, стеарилов алкохол, моно- и диглицериди, натриев цетостеарил сулфат, бензилов алкохол, безводна лимонена киселина, натриев хидроксид, пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

2 години. След първото отваряне на опаковката: 12 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C: Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиева туба обработена от вътрешната страна с фенол-епоксиден защитен лак и полипропиленова капачка с резба.

Туби от по 15 g, 30 g, 60 g, 100 g.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Емолиенти могат да се прилагат едновременно с Elidel (вж. точка 4.2).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25, D-90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-2206/06.06.2008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

януари 2009

