

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Elidel 10 mg/g crème

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g crème bevat 10 mg pimecrolimus.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Witachtig en homogeen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met milde tot matige atopische dermatitis bij wie behandeling met lokale corticosteroïden wordt afgeraden of niet mogelijk is. Dit kan het geval zijn:

- Bij intolerantie voor lokale corticosteroïden
- Bij gebrek aan werkzaamheid van lokale corticosteroïden
- Bij toepassing in het gezicht en op de hals wanneer langdurige intermitterende behandeling met lokale corticosteroïden niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Elidel dient te worden gestart door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van atopische dermatitis.

Elidel kan kortdurend toegepast worden voor de behandeling van de tekenen en symptomen van atopisch eczeem, en intermitterend op langere termijn voor de preventie van de progressie naar exacerbaties.

Elidel behandeling dient gestart te worden bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis. Elidel dient alleen toegepast te worden op die zones die door atopische dermatitis zijn aangetast. Elidel dient gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden tijdens de opflakkingen van de ziekte. De patiënt of zorgverlener dient te stoppen met Elidel wanneer de tekenen en symptomen verdwijnen. Behandeling dient intermitterend, over een korte termijn, en niet-continue te zijn. Elidel dient tweemaal daags in een dunne laag te worden toegepast op de aangetaste gebieden.

Gegevens uit klinisch onderzoek onderbouwen de intermitterende behandeling met Elidel voor een periode tot 12 maanden.

Indien geen verbetering optreedt na 6 weken, of in geval van exacerbatie van de aandoening, dient Elidel te worden stopgezet. De diagnose van atopische dermatitis dient geherevalueerd te worden en andere therapeutische opties te worden overwogen.

Volwassenen

Tweemaal per dag een dunne laag Elidel aanbrengen op de aangetaste huid en zachtjes en volledig inwrijven. Elk deel van de huid dat aangetast is, dient te worden behandeld met Elidel tot het eczeem verdwijnt. Vervolgens dient de behandeling te worden gestaakt.

Elidel kan worden gebruikt op alle lichaamsdelen, met inbegrip van het hoofd en het gezicht, de hals en intertrigineuze zones, met uitzondering van de slijmvliezen. Elidel dient niet te worden toegepast onder occlusie (zie Rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Bij de langetermijn behandeling van atopische dermatitis (eczeem) dient behandeling met Elidel te worden gestart bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis om exacerbaties van de ziekte te voorkomen. Elidel dient tweemaal daags te worden gebruikt.

Emolliëntia kunnen onmiddellijk na gebruik van Elidel worden aangebracht.

Kinderen

Het gebruik van Elidel bij patiënten jonger dan 2 jaar wordt niet aanbevolen totdat verdere gegevens beschikbaar komen.

Voor kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) is de dosering en wijze van toediening dezelfde als voor volwassenen.

Ouderen

Atopische dermatitis (eczeem) wordt zelden waargenomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Het klinisch onderzoek met Elidel bevat een onvoldoende aantal patiënten van deze leeftijdscategorie om te kunnen vaststellen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor pimecrolimus, andere macrolactams of voor één van de andere hulpstoffen. Voor hulpstoffen, zie 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Elidel crème dient niet gebruikt te worden bij patiënten met congenitale of verworven immuundeficiënties of bij patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Het langetermijn effect op de lokale immuunrespons en op de incidentie van huidmaligniteiten is onbekend. Elidel dient niet te worden toegepast op potentieel maligne of pre-maligne huidlesies.

Elidel dient niet te worden toegepast op zones die zijn aangetast door acute virale huidinfecties (herpes simplex, waterpokken).

Elidel is niet onderzocht voor zijn werkzaamheid en veiligheid in de behandeling van klinisch geïnfecteerde atopische dermatitis. Voordat begonnen wordt met de behandeling met Elidel, dienen klinische infecties op de te behandelen plaatsen te zijn verdwenen.

Terwijl patiënten met atopische dermatitis vatbaar zijn voor oppervlakkige huidinfecties, waaronder eczema herpeticum (varicelliforme eruptie van Kaposi), kan behandeling met Elidel samengaan met een verhoogd risico op een huidinfectie met het herpes simplex virus, of eczema herpeticum (zich uitend als snelle verspreiding van vesiculaire en erosieve lesies). In aanwezigheid van een herpes simplex huidinfectie dient behandeling met Elidel op de geïnfecteerde plaats te worden stopgezet totdat de virale infectie is verdwenen.

Patiënten met ernstige atopische dermatitis kunnen een verhoogd risico op bacteriële huidinfecties (impetigo) hebben tijdens de behandeling met Elidel.

Het gebruik van Elidel kan reacties van milde en voorbijgaande aard op de toedieningsplaats veroorzaken, zoals een gevoel van warmte en/of branderig gevoel. Indien de reactie op de toedieningsplaats ernstig is, dienen de risico's en de voordelen van de behandeling opnieuw geëvalueerd te worden.

Men dient erop te letten om contact met de ogen en de slijmvliezen te vermijden. Indien de crème per ongeluk op deze zones is toegepast, dient de crème grondig te worden weggeveegd en/of afgespoeld met water.

Artsen dienen patiënten te adviseren om geschikte beschermende maatregelen te nemen tegen zonlicht, zoals het tot een minimum beperken van de blootstelling aan de zon, het gebruik van producten met een beschermende filter en het bedekken van de huid met geschikte kleding (zie Rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Elidel bevat cetylalcohol en stearylalcohol die lokale huidreacties kunnen veroorzaken. Elidel bevat ook propyleenglycol die huidirritatie kan veroorzaken.

Elidel bevat het werkzame bestanddeel pimecrolimus, een calcineurine remmer. In transplantatiepatiënten, is voortgezette systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie als gevolg van systemische toediening van calcineurine remmers in verband gebracht met een toegenomen risico op de ontwikkeling van lymfomen en huidmaligniteiten.

Gevallen van maligniteiten, met inbegrip van dermale en andere types lymfomen, en huidkanker zijn gemeld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruiken (zie Rubriek 4.8). Echter, patiënten met atopische dermatitis behandeld met Elidel bleken geen significante systemische pimecrolimus spiegels te hebben.

In het klinisch onderzoek werden 14/1544 (0,9%) gevallen gemeld van lymfadenopathie tijdens het gebruik van Elidel. Deze gevallen van lymfadenopathie werden meestal in verband gebracht met infecties en bleken te verdwijnen na geëigende antibiotische therapie. Van de meerderheid van deze gevallen was ofwel de etiologie duidelijk, ofwel was ervan bekend dat het zou verdwijnen. Patiënten die Elidel gebruiken en die lymfadenopathie ontwikkelen, dienen de etiologie van hun lymfadenopathie te laten onderzoeken. In de afwezigheid van een duidelijke etiologie voor de lymfadenopathie, of in de aanwezigheid van een acute mononucleosis infectiosa, dient Elidel gestopt te worden. Patiënten die lymfadenopathie ontwikkelen, dienen gevolgd te worden om er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie verdwijnt.

Doelgroepen met potentieel grotere kans op systemische blootstelling

Elidel is niet onderzocht bij patiënten met het syndroom van Netherton. Vanwege de kans op verhoogde systemische absorptie van pimecrolimus wordt Elidel niet aanbevolen bij patiënten met het syndroom van Netherton.

Aangezien de veiligheid van Elidel niet is vastgesteld bij patiënten met erythrodermie, kan het gebruik van het product bij deze patiëntenpopulatie niet worden aanbevolen.

Het gebruik van Elidel onder occlusie is niet onderzocht bij patiënten. Occlusieve verbanden worden niet aanbevolen.

Bij patiënten met ernstig ontstoken en/of beschadigde huid kunnen de systemische concentraties hoger zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties tussen Elidel en andere geneesmiddelen zijn niet systematisch onderzocht. Pimecrolimus wordt uitsluitend door CYP 450 3A4 gemetaboliseerd. Gezien de minimale mate van

absorptie, is het onwaarschijnlijk dat interacties van Elidel met systemisch toegediende geneesmiddelen optreden (zie Rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”).

De huidige gegevens wijzen uit dat Elidel gelijktijdig kan worden gebruikt met antibiotica, antihistaminica en corticosteroiden (oraal/nasaal/geïnhaleerd).

Gezien de minimale mate van absorptie is het onwaarschijnlijk dat een mogelijke systemische interactie met vaccinatie optreedt. Deze interactie is echter niet onderzocht. Daarom wordt bij patiënten met uitgebreide aandoening aanbevolen om vaccinaties toe te dienen tijdens de behandelingsvrije intervallen.

Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve behandelingen voor atopisch eczeem zoals UVB, UVA, PUVA, azathioprine en ciclosporine A.

Elidel heeft geen fotocarcinogeen vermogen bij dieren (zie rubriek 5.3. “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Overmatige blootstelling van de huid aan ultraviolet licht, waaronder licht van een zonnebank of therapie met PUVA, UVA of UVB, dient echter te worden vermeden tijdens de behandeling met Elidel, aangezien de relevantie voor de mens niet bekend is.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van Elidel bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren waarbij Elidel dermaal werd toegepast, wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken na orale toediening (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topische toepassing van Elidel (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”), wordt het potentiële risico voor de mens als beperkt beschouwd. Elidel dient echter niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Experimenteel onderzoek bij dieren met betrekking tot uitscheiding in de moedermelk na topisch gebruik is niet uitgevoerd en het gebruik van Elidel bij vrouwen die borstvoeding geven is niet onderzocht. Het is niet bekend of pimecrolimus wordt uitgescheiden in de melk na topisch gebruik.

Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topisch gebruik van Elidel, (zie Rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”), wordt het potentiële risico voor de mens echter als beperkt beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van Elidel aan vrouwen die borstvoeding geven.

Moeders die borstvoeding geven kunnen Elidel gebruiken, maar dienen Elidel niet toe te passen op de borst om onopzettelijke orale inname door de pasgeborene te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Elidel heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen waren reacties op de plaats van toepassing die werden gemeld door ongeveer 19% van de patiënten die behandeld zijn met Elidel en 16% van de patiënten in de controlegroepen. Deze reacties traden in het algemeen aan het begin van de behandeling op, waren mild/matig en van korte duur.

Frequentie schattingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen).

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	huidinfecties (folliculitis).
Soms	furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), huidpapillomen, en een verergering van de aandoening.
Zelden	allergische reacties (bijv. rash, urticaria, angioedeem), huidverkleuring (bijv. hypopigmentatie, hyperpigmentatie).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden	alcoholintolerantie (in de meeste gevallen traden flushing, rash, brandend gevoel, jeuk of zwelling kort na de alcohol inname op)
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Molluscum contagiosum
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	branderig gevoel op plaats van toepassing
Vaak	reacties op plaats van toepassing (irritatie, jeuk en erytheem)
Soms	reacties op plaats van toepassing (rash, pijn, paresthesie, desquamatie, oedeem, droogheid)
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	anafylactische reacties, inclusief ernstige vormen

Post-marketing: Gevallen van maligniteiten, met inbegrip van dermale en andere types lymfomen, en huidkanker zijn gemeld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruikten (zie Rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van Elidel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologica, ATC code: D11AH02

Niet-klinische farmacologie

Pimecrolimus is een lipofiel anti-inflammatoir ascomycine macrolactam derivaat en een cel-selectieve remmer van de productie en vrijgave van pro-inflammatoire cytokines.

Pimecrolimus bindt met hoge affiniteit aan macrofiline-12 en remt het calcium-afhankelijke fosfatase calcineurine. Als gevolg hiervan blokkeert het de synthese van inflammatoire cytokines in T-cellen.

Pimecrolimus heeft een hoge anti-inflammatoire activiteit in diermodellen van huidontsteking na lokale en systemische toediening. In het varkensmodel van allergische contactdermatitis, is lokaal toegepaste pimecrolimus even effectief als krachtige corticosteroiden. In tegenstelling tot corticosteroiden, veroorzaakt pimecrolimus geen huidatrofie bij varkens en heeft het geen invloed op de cellen van Langerhans in de huid van muizen.

Pimecrolimus verstoort de primaire immuunrespons niet en beïnvloedt evenmin de lymfeknopen bij muizen met allergische contactdermatitis. Lokale pimecrolimus penetreert op dezelfde manier in de humane huid, maar dringt veel minder door de huid dan corticosteroiden, hetgeen wijst op een zeer gering vermogen van pimecrolimus voor systemische absorptie.

Samengevat: pimecrolimus heeft een huidselectief farmacologisch profiel dat verschilt van corticosteroiden.

Klinische gegevens

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Elidel is onderzocht in fase II en III onderzoek bij meer dan 2000 patiënten, waaronder zuigelingen (≥ 3 maanden), kinderen, adolescenten, en volwassenen. Meer dan 1500 van deze patiënten werden behandeld met Elidel en meer dan 500 werden behandeld met controle behandeling, d.w.z. vehiculum van Elidel en/of lokale corticosteroiden.

Kortetermijn (acute) behandeling:

Kinderen en adolescenten: Er werden twee 6 weken durende, vehiculum-gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met een totaal van 403 kinderen van 2 tot 17 jaar oud. Patiënten werden tweemaal daags behandeld met Elidel. De gegevens van beide onderzoeken werden samengevoegd.

Zuigelingen: Een gelijksoortig 6 weken durend onderzoek werd uitgevoerd bij 186 patiënten van 3-23 maanden oud.

In deze drie 6 weken durende onderzoeken waren de resultaten van de werkzaamheid op het eindpunt als volgt:

Eindpunt	Criteria	Kinderen en adolescenten			Zuigelingen		
		Elidel 1% (N=267)	Vehiculum (N=136)	p-waarde	Elidel 1% (N=123)	Vehiculum (N=63)	p-waarde
IGA*:	Eczeem verdwenen of bijna verdwenen ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Verbetering ²	59,9%	33%	Niet uitgevoerd	68%	40%	Niet uitgevoerd
Pruritus:	Afwezig of mild	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Algemeen (gemiddelde % verandering) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Hoofd/Hals (gemiddelde % verandering) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigators Global Assessment

° Eczema Area Severity Index (EASI): gemiddelde % verandering in klinische tekenen (erytheem, infiltratie, krabwonden, lichenificatie) en betrokken lichaamsoppervlakte

¹: p-waarde op basis van CMH test gestratificeerd per centrum

²Verbetering=lagere IGA dan bij de start van het onderzoek

³: p-waarde op basis van ANCOVA model van EASI op het eindpunt op dag 43, met onderzoekscentrum en behandeling als factoren en de EASI score bij de start van het onderzoek (Dag 1) als covariabele;

Een belangrijke verbetering van de pruritus was waargenomen binnen de eerste week van behandeling bij 44% van de kinderen en adolescenten en bij 70% van de zuigelingen.

Volwassenen: Elidel was minder werkzaam dan 0,1% betamethason-17-valeraat in de kortetermijn behandeling (3 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Langetermijn behandeling

Twee dubbelblinde onderzoeken voor de langetermijn behandeling van atopische dermatitis werden uitgevoerd bij 713 kinderen en adolescenten (2-17 jaar) en 251 zuigelingen (3-23 maanden). Elidel werd beoordeeld als basisbehandeling.

Elidel werd gebruikt bij de eerste tekenen van jeuk en roodheid om progressie tot exacerbaties van atopische dermatitis te voorkomen. Alleen in geval van een ernstige exacerbatie die niet onder controle werd gehouden door Elidel, werd een behandeling met matig krachtige topische corticosteroiden gestart. Wanneer corticosteroid therapie voor de behandeling van exacerbaties werd gestart, werd de behandeling met Elidel stopgezet. De controle groep kreeg Elidel vehiculum om de dubbelblinde onderzoeksopzet te handhaven.

Beide onderzoeken toonden een significante verlaging in de incidentie van exacerbaties ($p < 0,001$) in het voordeel van Elidel behandeling; Elidel behandeling vertoonde een betere werkzaamheid in alle secundaire beoordelingen (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, subject assessment); pruritus was binnen een week onder controle met Elidel. Meer patiënten behandeld met Elidel voltooiden de 6 maanden [kinderen (61% Elidel vs 34% controle), zuigelingen (70% Elidel vs 33% controle)] en 12 maanden zonder exacerbatie [kinderen (51% Elidel vs 28% controle), zuigelingen (57% Elidel vs 28% controle)].

Elidel had een sparend effect op het gebruik van topische corticosteroiden: meer patiënten behandeld met Elidel gebruikten geen corticosteroiden gedurende 12 maanden [kinderen (57% Elidel vs 32% controle), zuigelingen (64% Elidel vs 35% controle)]. De werkzaamheid van Elidel werd gedurende de gehele periode behouden.

Een 6 maanden durende gerandomiseerd, dubbelblinde vehiculum-gecontroleerd onderzoek, met parallelle groepen, met dezelfde opzet werd uitgevoerd bij 192 volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis. Topische corticosteroid medicatie werd gebruikt op $14,2 \pm 24,2\%$ van de dagen van de 24 weken durende behandelingsperiode in de Elidel groep en op $37,2 \pm 34,6\%$ van de dagen in de controlegroep ($p < 0,001$). Een totaal van 50,0% van de patiënten behandeld met Elidel ondervond geen enkele exacerbatie in vergelijking met 24,0% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de controlegroep.

Een één jaar durende dubbelblind onderzoek bij volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis werd uitgevoerd om Elidel te vergelijken met 0,1% triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze zones). Zowel Elidel als topische corticosteroiden werden gebruikt zonder beperkingen. De helft van de patiënten in de controlegroep kregen topische corticosteroiden voor meer dan 95% van de onderzoeksdagen. Elidel was minder werkzaam dan 0,1% triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze gebieden) in de langetermijn behandeling (52 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Het langetermijn klinische onderzoek duurde 1 jaar. Er zijn klinische gegevens bij kinderen tot en met 24 maanden behandeling.

Een toedieningsfrequentie van meer dan tweemaal per dag is niet onderzocht.

Speciale onderzoeken

Tolerantieonderzoek toonde aan dat Elidel geen contactsensibiliserend, fototoxisch of fotosensibiliserend vermogen vertoont, noch toonden zij enige cumulatieve irritatie aan.

Het vermogen van Elidel om atrofie te induceren bij de mens werd onderzocht in vergelijking met matig krachtige en zeer krachtige topische steroïden (betamethason-17-valeraat 0,1% crème, triamcinolonacetonide 0,1% crème) en vehiculum bij zestien gezonde vrijwilligers gedurende 4 weken. Beide topische corticosteroiden leidden tot een significante reductie van de huiddikte gemeten met behulp van echografie, in vergelijking met Elidel en vehiculum, die geen reductie van de huiddikte veroorzaakten.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Gegevens bij dieren

De biologische beschikbaarheid van pimecrolimus bij ‘mini-pigs’ na een eenmalige dermale dosis (aangebracht voor 22 uur onder semi-occlusie) was 0,03%. De hoeveelheid actief bestanddeel-gerelateerd materiaal in de huid op de plaats van toediening (bijna uitsluitend onveranderd pimecrolimus) bleef praktisch constant gedurende 10 dagen.

Gegevens bij de mens

Absorptie bij volwassenen

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 12 volwassenen met atopische dermatitis die werden behandeld met Elidel, tweemaal daags gedurende 3 weken. De aangetaste lichaamsoppervlakte (BSA) varieerde van 15 tot 59%. 77,5% van pimecrolimus bloedconcentraties waren lager dan 0,5 ng/ml en 99,8% van de totale monsters waren lager dan 1 ng/ml. De hoogste pimecrolimus bloedconcentratie was 1,4 ng/ml bij één patiënt.

Bij 40 volwassen patiënten behandeld gedurende maximaal 1 jaar met Elidel, en bij wie 14-62% van de lichaamsoppervlakte was aangetast aan het begin van het onderzoek, was 98% van de pimecrolimus bloedconcentraties lager dan 0,5 ng/ml. Een maximale bloedconcentratie van 0,8 ng/ml werd gemeten bij slechts 2 patiënten in week 6 van de behandeling. Bij geen enkele patiënt was er een toename in bloedconcentratie in de loop van de tijd gedurende de 12 maanden van behandeling. Bij 8 volwassen atopische dermatitis patiënten, bij wie de AUC waarden gekwantificeerd konden worden, varieerden de AUC_(0-12u) waarden van 2,5 tot 11,4 ng uur/ml.

Absorptie bij kinderen

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 58 kinderen van 3 maanden tot 14 jaar oud. De aangetaste lichaamsoppervlakte varieerde van 10 tot 92%. Deze kinderen werden behandeld met Elidel tweemaal daags gedurende 3 weken en vijf van hen werden maximaal 1 jaar behandeld op “zo nodig” basis.

Pimecrolimus bloedconcentraties waren stelselmatig laag ongeacht de omvang van de behandelde lesies of de duur van de therapie. Ze bevonden zich in een bereik dat vergelijkbaar was met dit gemeten bij volwassen patiënten. Ongeveer 60% van de pimecrolimus bloedconcentraties waren lager dan 0,5 ng/ml en 97% van alle monsters waren lager dan 2 ng/ml. De hoogste bloedconcentratie die werd gemeten bij 2 kinderen van 8 maanden tot 14 jaar oud was 2,0 ng/ml.

Bij zuigelingen (3 tot 23 maanden), bedroeg de hoogst gemeten bloedconcentratie bij één patiënt 2,6 ng/ml. Bij de 5 kinderen die 1 jaar werden behandeld, waren de bloedconcentraties stelselmatig laag (maximale bloedconcentratie was 1,94 ng/ml bij 1 patiënt). Bij geen enkele patiënt was er een toename in bloedconcentratie in de loop van de tijd gedurende de 12 maanden behandeling.

Bij 8 kinderen van 2 tot 14 jaar varieerde de AUC_(0-12u) van 5,4 tot 18,8 ng.uur/ml. AUC waarden die werden waargenomen bij patiënten met een totale aangetaste lichaamsoppervlakte van <40%, waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een totale aangetaste lichaamsoppervlakte van ≥40%.

De maximale behandelde lichaamsoppervlakte bedroeg 92% bij klinisch farmacologisch onderzoek en tot 100% in fase III onderzoek.

Verdeling

Overeenkomend met zijn huidselectiviteit zijn de pimecrolimus bloedspiegels na topische toepassing zeer laag. Daarom kon het pimecrolimus metabolisme niet worden bepaald na topische toepassing. In vitro plasma-eiwitbinding onderzoeken hebben aangetoond dat 99,6% van de pimecrolimus in plasma is gebonden aan eiwitten. Het overgrote deel van de pimecrolimus in plasma is gebonden aan verschillende lipoproteïnen.

Metabolisme

Na een eenmalige orale toediening van radiogelabeld pimecrolimus bij gezonde personen, was onveranderd pimecrolimus de belangrijkste actieve stof gerelateerde component in het bloed en er waren talrijke minder belangrijke metabolieten van matige polariteit die producten bleken te zijn van O-demethylering en oxygenatie.

Excretie

De radioactiviteit die gerelateerd was aan het actief bestanddeel werd voornamelijk uitgescheiden via de feces (78,4%) en slechts een klein deel (2,5%) werd teruggevonden in urine. De totale gemiddelde teruggevonden radioactiviteit was 80,9%. De moederverbinding werd niet teruggevonden in urine en minder dan 1% van de radioactiviteit in feces was toe te wijzen aan onveranderde pimecrolimus.

Er werd geen metabolisme van pimecrolimus waargenomen in de menselijke huid *in vitro*.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventioneel onderzoek van herhaalde dosis toxiciteit, reproductie toxiciteit en carcinogeniciteit met orale toediening bij blootstellingen die voldoende hoger zijn dan bij de mens, gaven resultaten die van verwaarloosbare klinische betekenis zijn. Pimecrolimus had geen genotoxisch, antigeen, fototoxisch, fotoallergeen of fotocarcinogeen vermogen. Toepassing op de huid in embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek bij ratten en konijnen en in carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen en ratten was negatief.

Effecten op reproductie organen en veranderde geslachtshormoon functies werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten in herhaalde dosis toxiciteitsonderzoek na orale toediening van 10 of 40 mg/kg/dag (= 20 tot 60 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid). Dit blijkt uit de bevindingen van het fertiliteitsonderzoek. De “No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)” voor vrouwelijke fertiliteit was 10 mg/kg/dag (= 20 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid). In het orale embryotoxiciteitsonderzoek bij konijnen werd een hogere graad van resorptie, die was geassocieerd met toxiciteit bij de moeder, waargenomen bij 20 mg/kg/dag (= 7 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid); het gemiddelde aantal levende foetussen werd niet beïnvloed.

Dosis-afhankelijke toenames in de incidentie van lymfomen werden waargenomen bij alle doses in een 39-weeken durende orale toxiciteitsonderzoek bij apen. Er werden tekenen van herstel en/of tenminste gedeeltelijke reversibiliteit van de effecten gezien bij stopzetting van doseringen bij enkele dieren. Het niet kunnen bepalen van een NOAEL sluit een vaststelling uit van de veiligheidsmarge van een non-carcinogene concentratie bij apen en blootstellingen bij patiënten. De systemische blootstelling aan de LOAEL van 15mg/kg/dag was 31 keer hoger dan de hoogste maximum blootstelling waargenomen bij de mens (bij een kind). Het risico voor de mens kan niet geheel worden uitgesloten omdat de potentie voor lokale immunosuppressie met het langetermijn gebruik van pimecrolimus crème onbekend is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellange keten triglyceriden
Oleylalcohol
Propyleenglycol
Stearylalcohol
Cetylalcohol
Mono- en diglyceriden
Natriumcetostearylsulfaat
Benzylalcohol
Citroenzuur, watervrij

Natriumhydroxide
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar. Na eerste opening van de verpakking: 12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met aan de binnenzijde een fenol-epoxy beschermende laklaag en polypropyleen schroefdop.

Tubes van 5, 15, 30, 60 en 100 gram.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Emolliëntia kunnen samen met Elidel worden toegepast (zie Rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Meda Pharma B.V.
Krijgsman 20
1186 DM Amstelveen

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28742

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

28 april 2003 / 14 maart 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 augustus 2011