

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Elidel 10 mg/g crème

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 g crème bevat 10 mg pimecrolimus.

Hulpstoffen met bekend effect:

10 mg benzylalcohol, 40 mg Cetylalcohol, 40 mg Stearylalcohol en 50 mg propyleenglycol (E 1520) in 1 g crème.

Voor de 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 van 3 maanden en ouder met milde tot matige atopische dermatitis bij wie behandeling met lokale corticosteroiden wordt afgeraden of niet mogelijk is. Dit kan het geval zijn:

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

##### **Dosering**

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

Elidel kan kortstondig gebruikt worden voor de behandeling van de tekenen en symptomen van atopisch eczeem, en intermitterend op lange termijn voor de preventie van de progressie naar opflakkingen.

Een behandeling met Elidel dient gestart te worden bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis. Elidel mag alleen toegepast worden op die zones die door atopische dermatitis zijn aangetast. Pimecrolimus dient gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden tijdens de opflakkingen van de ziekte. De patiënt of zorgverlener dient het gebruik van pimecrolimus te stoppen wanneer de tekenen en symptomen verdwijnen. Behandeling dient intermitterend, over een korte periode en niet-continu te zijn.

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

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *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 pimecrolimus totdat de aandoening 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 mag niet worden aangebracht onder occlusie (zie rubriek 4.4).

Bij de lange-termijnbehandeling van atopische dermatitis (eczeem) dient de behandeling met Elidel te worden gestart bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis om opflakkingen van de ziekte te voorkomen. Elidel dient tweemaal daags te worden gebruikt. Direct na gebruik van Elidel kunnen emollientia worden aangebracht.

### *Pediatrische patiënten*

Voor zuigelingen (3-23 maand), kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) is de dosering en wijze van toepassing dezelfde als voor volwassenen.

### *Oudere patiënten*

Atopische dermatitis (eczeem) wordt zelden waargenomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Aan klinische studies met Elidel namen een onvoldoend aantal patiënten van deze leeftijdscategorie deel om te kunnen vaststellen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

### **Wijze van toediening**

Elidel dient tweemaal daags in een dunne laag te worden aangebracht op de aangetaste gebieden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor pimecrolimus, voor andere macrolactamen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Pimecrolimuscrème mag niet gebruikt worden bij patiënten met congenitale of verworven immuundeficiënties of bij patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie veroorzaken.

Het langetermijneffect op de lokale immuunrespons van de huid en op de incidentie van huidmaligniteiten is onbekend. Pimecrolimus mag niet worden aangebracht op potentieel maligne of premaligne huidlaesies.

Pimecrolimus mag niet worden aangebracht 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.

Aangezien patiënten met atopische dermatitis vatbaar zijn voor oppervlakkige huidinfecties, waaronder eczema herpeticum (varicelliforme eruptie van Kaposi) kan behandeling met pimecrolimus 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 laesies). In aanwezigheid van een herpes simplex huidinfectie dient de behandeling met pimecrolimus 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 pimecrolimus.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Het gebruik van Elidel kan reacties van milde en voorbijgaande aard op de toedieningsplaats veroorzaken, zoals een gevoel van warmte en/of branderig gevoel (zie rubriek 4.8). 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 aangebracht, dient de crème grondig te worden afgeveegd 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 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).

Elidel bevat het werkzame bestanddeel pimecrolimus, een calcineurineremmer. Bij transplantatiepatiënten is langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie als gevolg van systemische toepassing van calcineurineremmers in verband gebracht met een verhoogd 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 die behandeld worden met Elidel bleken geen significante systemische pimecrolimusspiegels te hebben.

In klinische studies werden 14/1.544 (0,9%) gevallen van lymfadenopathie gerapporteerd tijdens het gebruik van Elidel 10 mg/g crème (zie rubriek 4.8). Deze gevallen van lymfadenopathie waren gewoonlijk gelinkt aan infecties en werden genezen met een aangepaste antibioticabehandeling. De meerderheid van deze 14 gevallen vertoonde een duidelijke etiologie of men wist hoe ze te genezen waren. Bij de patiënten die behandeld werden met Elidel en die lymfadenopathie ontwikkelen, moet de etiologie van hun lymfadenopathie onderzocht worden. Bij afwezigheid van een duidelijke etiologie van de lymfadenopathie of bij aanwezigheid van een acute mononucleoseinfectie moet de behandeling met pimecrolimus gestopt worden. Patiënten bij wie er zich lymfadenopathie ontwikkelt, moeten opgevolgd worden om er zeker van te zijn dat de lymfadenopathie geneest.

*Patiënten 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 pimecrolimus niet is vastgesteld bij patiënten met erythrodermie, kan het gebruik van Elidel bij deze patiëntengroep niet worden aanbevolen.

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

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

Elidel bevat cetylalcohol en stearylalcohol die plaatselijke huidreacties kunnen veroorzaken (v.b. contactdermatitis). Verder bevat Elidel ook 10 mg benzylalcohol per 1 g crème, die allergische reacties en milde plaatselijke huidirritatie kan veroorzaken. Elidel bevat ook 50 mg propyleenglycol (E 1520) per 1 g crème, die huidirritatie kan veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Mogelijke interacties tussen pimecrolimus 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 pimecrolimus met systemisch toegediende geneesmiddelen optreden (zie rubriek 5.2).

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

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Vanwege de minimale mate van absorptie van Elidel is het onwaarschijnlijk dat er een mogelijke systemische interactie met vaccinatie optreedt. Bij patiënten met een uitgebreide aandoening wordt aanbevolen om vaccinaties toe te dienen tijdens de behandelingsvrije intervallen.

De toepassing van pimecrolimus op de plaats van vaccinatie, zolang lokale reacties aanhouden, werd niet onderzocht en wordt daarom niet aanbevolen. In een 5 jaar durende studie bij zuigelingen van 3 maanden tot jonger dan 12 maanden die bij hun inschrijving een milde tot matige atopische dermatitis hadden, vertoonden patiënten met AD die werden behandeld met Elidel-crème of TCS een normale rijping van de immunorespons en ontwikkelden ze effectieve immunisatie tegen vaccinatiegeneen (zie rubriek 5.1).

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

Pimecrolimus heeft geen fotocarcinogeen vermogen bij dieren (zie rubriek 5.3). Aangezien de relevantie voor de mens niet bekend is, moet overmatige blootstelling van de huid aan ultraviolet licht, waaronder licht van een zonnebank of therapie met PUVA, UVA of UVB, worden vermeden tijdens de behandeling met pimecrolimus.

Zeldzame gevallen van warmtegevoel, uitslag, branderig gevoel, jeuk of zwelling zijn kort na het gebruik van alcohol vastgesteld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruikten (zie rubriek 4.8).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van pimecrolimus bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek met dermale toepassing duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na orale toediening (zie rubriek 5.3). Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topische toepassing van pimecrolimus (zie rubriek 5.2) wordt het potentiële risico voor de mens als beperkt beschouwd. Pimecrolimus mag echter niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

#### *Borstvoeding*

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

Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na lokale toepassing van pimecrolimus (zie rubriek 5.2) wordt het potentiële risico voor de mens echter als beperkt beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van pimecrolimus bij vrouwen die borstvoeding geven.

Moeders die borstvoeding geven mogen Elidel gebruiken, maar mogen Elidel niet aanbrengen op de borst om onopzettelijke orale inname door de pasgeborene te voorkomen.

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen klinische gegevens over de effecten van pimecrolimus op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

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

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

### **4.8 Bijwerkingen**

De meest voorkomende bijwerkingen waren reacties op de plaats van aanbrengen 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 over het algemeen aan het begin van de behandeling op, waren mild/matig van aard en van korte duur.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen met de hieronder aangegeven frequenties tijdens klinische studies met pimecrolimus crème 1% en door spontane meldingen.

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie, de meest voorkomende eerst, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Molluscum contagiosum
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Anafylactische reacties, waaronder ernstige vormen
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden	Alcoholintolerantie (in de meeste gevallen traden blozen, huiduitslag, branderig gevoel, jeuk of zwelling kort na de alcoholinname op)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak	Huidinfecties (folliculitis)
Soms	Furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), huidpapillomen en verergerde aandoening
Zelden	Allergische reacties (bv. huiduitslag, urticaria, angio-oedeem), huidverkleuring (bv. hypopigmentatie, hyperpigmentatie)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak	Branderig gevoel op de plaats van aanbrengen
Vaak	Reacties op de plaats van aanbrengen (irritatie, pruritus en erytheem)
Soms	Toedieningsplaatsstoornissen (huiduitslag, pijn, paresthesie, huidschilfering, droogheid, oedeem)

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

Gevallen van lymfadenopathie zijn gemeld bij gebruik na het in de handel brengen en in klinische studies, er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld met de behandeling met pimecrolimus (zie rubriek 4.4).

### *Pediatrische patiënten*

De klinische veiligheidsgegevensbank van kinderen van 3 maanden en ouder die worden behandeld met pimecrolimus crème 1% is uitgebreid met veiligheidsgegevens op de lange termijn die tot 5 jaar beschikbaar zijn. De veiligheidsprofielen bij zuigelingen, kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar in aard en frequentie van de waargenomen bijwerkingen. De meest voorkomende waargenomen bijwerkingen waren reacties op de toedieningsplaats.

### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

### *België*

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel

Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering van Elidel.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige dermatologische preparaten. Middelen tegen atopische dermatitis, uitgenomen corticosteroiden, ATCcode: D11AH02

##### *Werkingsmechanisme*

Pimecrolimus is een lipofiel anti-inflammatoir ascomycine-macrolactamderivaat en een celselectieve remmer van de productie en vrijgave van pro-inflammatoire cytokines.

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

##### *Farmacodynamische effecten*

Pimecrolimus heeft een hoge anti-inflammatoire activiteit in diermodellen van huidontsteking na lokale en systemische toediening. In het varkensmodel van allergische contactdermatitis is de lokale aanwending van 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 lymfeklieren bij muizen met allergische contactdermatitis. Lokale pimecrolimus penetreert op dezelfde manier in de huid, maar dringt veel minder door in de menselijke huid dan corticosteroiden, hetgeen wijst op een zeer gering vermogen van pimecrolimus voor systemische absorptie.

Samenvattend kan worden gesteld dat pimecrolimus een huidselectief farmacologisch profiel heeft dat verschilt van corticosteroiden.

##### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Elidel is onderzocht in fase II en III studies bij meer dan 2.000 patiënten, waaronder zuigelingen ( $\geq 3$  maanden), kinderen, adolescenten en volwassenen. Meer dan 1.500 van deze patiënten werden behandeld met Elidel en meer dan 500 werden behandeld met controlebehandeling, d.w.z. vehiculum van Elidel en/of lokale corticosteroiden.

##### *Korte termijn (acute) behandeling*

##### *Kinderen en adolescenten*

Er werden twee 6 weken durende, vehiculumgecontroleerde studies uitgevoerd met een totaal van 403 pediatrie patiënten van 2 tot 17 jaar oud. Patiënten werden tweemaal daags behandeld met Elidel. De gegevens van beide studies werden samengevoegd.

##### *Zuigelingen*

Een gelijksoortige 6 weken durende studie werd uitgevoerd bij 186 patiënten van 3 tot 23 maanden.

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

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Verbetering <sup>2</sup>	59,9%	33%	Niet uitgevoerd	68%	40%	Niet uitgevoerd
Pruritus:	Afwezig of mild van aard	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Algemeen (gemiddelde % verandering) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Hoofd/Hals (gemiddelde % verandering) <sup>3</sup>	-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

<sup>1</sup>: p-waarde op basis van CMH-test gestratificeerd per centrum

<sup>2</sup>Verbetering = lagere IGA dan bij de start van de studie

<sup>3</sup>: p-waarde op basis van ANCOVA-model van EASI op het eindpunt van dag 43, met studiecentrum en behandeling als factoren en de EASI-score bij de start van de studie (dag 1) als co-variabele

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 korte termijn behandeling (3 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

*Langetermijn behandeling*

Twee dubbelblinde studies voor de lange-termijn 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 naar opflakkingen van atopische dermatitis te voorkomen. Alleen in geval van een opflakking van een ernstige aandoening die niet onder controle werd gehouden door Elidel, werd een behandeling met matig krachtige lokale corticosteroiden gestart. Wanneer een therapie met een corticosteroïde voor de behandeling van opflakkingen werd gestart, werd de behandeling met Elidel stopgezet. De controlegroep kreeg Elidel-vehiculum om de blinding te handhaven.

Beide studies toonden een significante verlaging in de incidentie van opflakkingen (p<0,001) in het voordeel van de behandeling met pimecrolimus 1% crème; de behandeling met pimecrolimus 1% crème vertoonde een betere werkzaamheid in alle secundaire beoordelingen (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, beoordeling door de patiënt); pruritus was binnen een week onder controle met pimecrolimus 1% crème. Meer patiënten behandeld met pimecrolimus 1% crème voltooiden 6 maanden [kinderen (61% Elidel vs. 34% controle), zuigelingen (70% Elidel vs. 33% controle)] en 12 maanden zonder opflakking [kinderen (51% Elidel vs. 28% controle), zuigelingen (57% Elidel vs. 28% controle)].

Elidel had een sparend effect op het gebruik van lokale corticosteroiden: Meer patiënten behandeld met pimecrolimus 1% crème gebruikten geen corticosteroiden gedurende 12 maanden [kinderen (57% Elidel vs. 32% controle), zuigelingen (64% Elidel vs. 35% controle)]. De werkzaamheid van pimecrolimus 1% crème bleef gedurende de gehele periode behouden.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Een 6 maanden durende gerandomiseerde, dubbelblinde, vehiculumgecontroleerde studie met parallelle groepen en met gelijksoortige opzet werd uitgevoerd bij 192 volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis. Lokale corticosteroiden werden 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 ( $p < 0,001$ ). In totaal kreeg 50,0% van de patiënten behandeld met pimecrolimus 1% crème geen enkele opflakking in vergelijking met 24,0% van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de controlegroep.

Een één jaar durende dubbelblinde studie bij volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis werd uitgevoerd om Elidel te vergelijken met 0,1% triamcinolonacetonidecrème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaatcrème (voor gezicht, hals en intertrigineuze zones). Zowel pimecrolimus 1% crème als lokale corticosteroiden werden gebruikt zonder beperkingen. De helft van de patiënten in de controlegroep kreeg lokale corticosteroiden gedurende meer dan 95% van de studiedagen. Pimecrolimus 1% crème was minder werkzaam dan 0,1% triamcinolonacetonidecrème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaatcrème (voor gezicht, hals en intertrigineuze gebieden) in de lange-termijnbehandeling (52 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

### *Lange-termijn veiligheid*

Een 5 jaar durende, open-label, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 2.418 zuigelingen van 3 maanden tot jonger dan 12 maanden bij inclusie met milde tot matige atopische dermatitis (AD). Het primair objectief was om de veiligheid te vergelijken door het beoordelen van bijwerkingen (AE's) en de effecten van behandelingen op het zich ontwikkelende immuunsysteem en de groeisnelheid. Zuigelingen werden gerandomiseerd naar Elidel ( $n=1.205$ ; met kortdurende TCS's voor opflakkingen van de ziekte) of lokale corticosteroiden met lage/middelhoge potentie (TCS;  $n=1.213$ ). Elidel werd goed verdragen door proefpersonen met milde tot matige AD die aan het begin van het onderzoek 3 tot 12 maanden oud waren. Het profiel en de frequentie van bijwerkingen waren vergelijkbaar in de 2 behandelingsgroepen. Er werd geen verslechtering van de systemische immuunbeoordelingen gezien en proefpersonen met AD die werden behandeld met pimecrolimus 1% crème of TCS vertoonden een normale rijping van de immuunrespons en ontwikkelden effectieve immunisatie tegen vaccinantigenen. Er was geen duidelijk verschil in groeisnelheid.

### *Speciale studies*

Tolerantiestudies toonden 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 lokale steroïden (betamethason-17-valeraat 0,1% crème, triamcinolonacetonide 0,1% crème) en vehiculum bij zestien gezonde vrijwilligers die gedurende 4 weken werden behandeld. Beide lokale corticosteroiden leidden tot een significante reductie van de huiddikte gemeten met behulp van echografie, in vergelijking met pimecrolimus 1% crème en vehiculum, die geen reductie van de huiddikte veroorzaakten.

### *Pediatrische patiënten*

Resultaten van relevante studies bij zuigelingen, kinderen en adolescenten zijn hierboven beschreven in rubriek 5.1.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### **Gegevens bij de mens**

#### *Absorptie bij volwassenen*

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 12 volwassenen met atopische dermatitis die gedurende 3 weken tweemaal daags werden behandeld met Elidel. Het aangetaste lichaamsoppervlak (BSA) varieerde van 15 tot 59%. 77,5% van bloedconcentraties van pimecrolimus was lager dan 0,5 ng/ml en 99,8% van de totale stalen was lager dan 1 ng/ml. De hoogste bloedconcentratie van pimecrolimus 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 hun lichaamsoppervlak was aangetast aan het begin van de studie was 98% van de bloedconcentraties van pimecrolimus 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 12 maanden durende



## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

behandeling. Bij 8 volwassen patiënten met atopische dermatitis bij wie de AUC-waarden gekwantificeerd konden worden, varieerden de AUC<sub>(0-12u)</sub>-waarden van 2,5 tot 11,4 ng uur/ml.

### *Absorptie bij zuigelingen, kinderen en adolescenten*

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 58 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 maanden tot 14 jaar, van wie 41 jonger dan 2 jaar. Het aangetaste lichaamsoppervlak BSA varieerde van 10 tot 92%. Deze kinderen werden gedurende 3 weken tweemaal daags behandeld met Elidel. Vijf (8,6%) van de 58 patiënten werden gedurende maximaal 1 jaar behandeld op “zo nodig”-basis, waarbij 2 patiënten  $\geq 3$  tot  $\leq 6$  maanden oud waren en 3 patiënten  $> 6$  tot  $\leq 12$  maanden.

De bloedconcentraties van pimecrolimus waren stelselmatig laag, ongeacht de omvang van de behandelde laesies of de duur van de therapie. Ze bevonden zich in een bereik dat vergelijkbaar was met dit gemeten bij volwassen patiënten.

Ongeveer 67% van de bloedconcentraties van pimecrolimus was lager dan 0,5 ng/ml en 93% van alle stalen was lager dan 2 ng/ml bij zuigelingen (in de leeftijd van 3 tot 23 maanden).

In de leeftijdsgroep van  $\geq 3$  tot  $\leq 6$  maanden had 31 % van de bloedstalen pimecrolimusconcentraties van minder dan 0,5 ng/ml en 90% van minder dan 2,0 ng/ml, waarbij de hoogste bloedconcentratie van 4,14 ng/ml gemeten werd in één patiëntenstaal dat vermoedelijk werd besmet tijdens venapunctie.

In de leeftijdsgroep  $> 6$  tot  $\leq 12$  maanden had 66% van de bloedstalen pimecrolimusconcentraties lager dan 0,5 ng/ml en 90 % lager dan 2,0 ng/ml, met de hoogste bloedconcentratie van 2,6 ng/ml gemeten in één patiëntenstaal.

Bij zuigelingen van  $>12$  tot  $< 24$  maanden had 80 % van de bloedstalen pimecrolimusconcentraties lager dan 0,5 ng/ml en 97% lager dan 2,0 ng/ml. De maximale pimecrolimusconcentratie in deze leeftijdsgroep was 2,0 ng/ml in één staal.

Bij de vijf kinderen die gedurende 1 jaar werden behandeld, waarvan 2 van  $\geq 3$  tot  $\leq 6$  maanden en 3 van  $> 6$  tot  $\leq 12$  maanden, waren de bloedconcentraties aanhoudend laag, met een maximale bloedconcentratie van 1,94 ng/ml in één staal van een patiënt van  $\geq 3$  tot  $\leq 6$  maanden). Tijdens de 12 maanden van de behandeling was er bij geen enkele patiënt een toename van de bloedconcentratie in de loop van de tijd.

Bij kinderen en adolescenten (2 tot 14 jaar) was 68% van de pimecrolimusconcentraties lager dan 0,5 ng/ml en 99% van alle staal was lager dan 2 ng/ml, de hoogste bloedconcentratie die werd gemeten bij één patiënt was 2,0 ng/ml.

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

De maximale behandelde lichaamsoppervlakte bedroeg 92% bij klinische farmacologiestudies en tot 100% in fase III studies.

### *Distributie*

Overeenkomend met zijn huidselectiviteit zijn de bloedspiegels van pimecrolimus na lokale toepassing zeer laag. Daarom kon het metabolisme van pimecrolimus niet worden bepaald na lokale toediening.

Studies met in vitro binding van plasma-eiwitten hebben aangetoond dat 99,6% van pimecrolimus in plasma aan eiwitten wordt gebonden. Het grootste deel van pimecrolimus in plasma is aan verschillende lipoproteïnen gebonden.

### *Biotransformatie*

Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld pimecrolimus bij gezonde personen, was onveranderd pimecrolimus de belangrijkste component in het bloed die gerelateerd was aan het werkzame bestanddeel en waren er talrijke minder belangrijke metabolieten van matige polariteit die producten bleken te zijn van O-demethylering en oxygenatie.

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

### *Eliminatie*

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit en carcinogeniciteit bij orale toediening na blootstelling die beduidend hoger ligt dan bij de mens gaven effecten die van verwaarloosbare klinische betekenis zijn. Pimecrolimus had geen genotoxisch, antigeen, fototoxisch, fotoallergeen of fotocarcinogeen vermogen. Toepassing op de huid in embryo/foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen en in carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten was negatief.

De biologische beschikbaarheid van pimecrolimus bij minivarkens na een enkele dosis op de huid (toegepast gedurende 22 uur onder semi-occlusie) was 0,03%. De hoeveelheid aan werkzame stof gerelateerd materiaal op de huid op de toedieningsplaats (vrijwel uitsluitend onveranderd pimecrolimus) bleef gedurende 10 dagen constant.

Effecten op voortplantingsorganen en veranderde geslachtshormoonfuncties werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten in toxiciteitsstudies met herhaalde dosering 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 de fertiliteitsstudie. 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 de orale embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere graad van resorptie, 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.

Dosisafhankelijke toenames in de incidentie van lymfomen werden waargenomen bij alle doses in een 39 weken durende orale toxiciteitsstudie 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 tussen een niet-carcinogene concentratie bij apen en blootstellingen bij patiënten. De systemische blootstelling aan de LOAEL van 15 mg/kg/dag was 31 keer hoger dan de hoogste maximale blootstelling waargenomen bij de mens (bij een pediatrie patiënt). Het risico voor de mens kan niet geheel worden uitgesloten omdat de potentie voor lokale immunosuppressie met het lange-termijngebruik van pimecrolimus crème onbekend is.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Middenketenige triglyceriden  
Oleylalcohol  
Propyleenglycol (E 1520)  
Stearylalcohol  
Cetylalcohol  
Mono- en diglyceriden  
Natriumcetostearylsulfaat  
Benzylalcohol  
Citroenzuur, watervrij  
Natriumhydroxide  
Gezuiverd water

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **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 beschermende laklaag van fenolepoxy en schroefdop van polypropyleen.

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix Healthcare – Terhulpesteenweg 6A – B-1560 Hoeilaart

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

BE240712

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

28.10.2002

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

**02/2023**

**Datum van goedkeuring: 03/2023**