ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Elidel 10 mg/g Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 10 mg Pimecrolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

10 mg Benzylalkohol, 40 mg Cetylalkohol, 40 mg Stearylalkohol und 50 mg Propylenglykol (E 1520) pro 1 g Creme.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme.

Weißlich und homogen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten ab dem Alter von 3 Monaten mit leichter oder mittelschwerer atopischer Dermatitis, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z.B. bei:

- Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden;
- mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden;
- Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Elidel muss von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis haben.

Elidel kann zur Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen des atopischen Ekzems angewendet werden sowie zur intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung mit Elidel muss begonnen werden, sobald die ersten Anzeichen und Symptome einer atopischen Dermatitis auftreten. Elidel darf nur auf betroffene Bereiche mit atopischer Dermatitis aufgetragen werden. Während eines Krankheitsschubs muss die Behandlungsperiode mit Pimecrolimus so kurz wie möglich sein. Der Patient oder der behandelnde Arzt muss die Anwendung von Pimecrolimus beenden, sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung muss intermittierend, kurzzeitig und nicht kontinuierlich erfolgen

Ist nach 6 Wochen keine Besserung zu erkennen oder tritt eine Exazerbation ein, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Diagnose „atopische Dermatitis“ muss überprüft und weitere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

Erwachsene

Elidel wird in einer dünnen Schicht zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und dann sanft und vollständig verrieben. Die betroffenen Hautregionen werden solange mit Pimecrolimus behandelt, bis sie vollständig abgeheilt sind, dann muss die Behandlung ausgesetzt werden.

Elidel kann mit Ausnahme der Schleimhäute auf allen Hautarealen angewendet werden, einschließlich Kopf, Gesicht, Hals und intertriginösen Bereichen. Elidel darf nicht unter Okklusion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Langzeittherapie der atopischen Dermatitis (Ekzem) muss die Behandlung mit Elidel unmittelbar nach Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome der atopischen Dermatitis beginnen, um den Ausbruch akuter Ekzemschübe zu verhindern. Elidel soll zweimal täglich angewendet werden.

Rückfettende Pflegepräparate können unmittelbar nach der Anwendung von Elidel verwendet werden.

Pädiatrische Patienten

Für Kleinkinder (3-23 Monate), Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre) gilt die gleiche Dosierung und Art der Anwendung wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder darüber) wird selten eine atopische Dermatitis (Ekzem) beobachtet. Die klinischen Studien mit Elidel schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten dieser Altersklasse ein, um festzustellen, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich auf die Behandlung ansprechen.

Art der Anwendung

Elidel muss zweimal täglich dünn auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pimecrolimus, andere Makrolaktame oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pimecrolimus darf nicht bei Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche angewendet werden oder bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Der Langzeiteffekt auf die lokale Immunantwort der Haut und auf die Inzidenz von malignen Hautveränderungen ist nicht bekannt. Pimecrolimus darf nicht auf potenziell maligne oder prä-maligne Hautläsionen aufgetragen werden.

Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung der klinisch infizierten atopischen Dermatitis mit Elidel wurde nicht evaluiert. Bevor die Behandlung mit Elidel begonnen wird, müssen klinische Infektionen der betroffenen Stellen abgeklungen sein.

Patienten mit atopischer Dermatitis sind anfällig gegenüber oberflächlichen Hautinfektionen wie Eczema herpeticum (Kaposi-varizellen-ähnliche Eruption). Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann deshalb mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder ein Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion darf an der betroffenen Stelle die Behandlung mit Pimecrolimus nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist.

Bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis kann das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Pimecrolimus erhöht sein.

Die Anwendung von Elidel kann zu leichten und vorübergehenden Reaktionen an der Applikationsstelle, wie Wärmegefühl und/oder Brennen führen (siehe Abschnitt 4.8). Falls ausgeprägte Hautreaktionen an der Applikationsstelle auftreten, muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung neu abgeschätzt werden.

Der Kontakt mit Augen und Schleimhäuten muss vermieden werden. Bei versehentlicher Anwendung an diesen Bereichen muss die Creme sorgfältig abgewischt und/oder mit Wasser abgewaschen werden.

Der behandelnde Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung (siehe Abschnitt 4.5).

Elidel enthält den Wirkstoff Pimecrolimus, einen Calcineurin-Inhibitor. Eine längere systemische Exposition durch systemische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren bei transplantierten Patienten wirkt stark immunsuppressiv und erhöht das Risiko, Lymphome und maligne Hautveränderungen zu entwickeln.

Während der Anwendung von Pimecrolimus Creme wurde bei Patienten über Fälle von Malignität berichtet, wie z.B. kutane und andere Lymphome sowie Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch wurden bei Patienten mit atopischer Dermatitis unter der Behandlung mit Elidel keine signifikanten systemischen Pimecrolimus-Spiegel nachgewiesen.

In klinischen Studien wurden unter der Anwendung von Elidel 10 mg/g Creme bei 1.544 Patienten 14 Fälle (0,9%) einer Lymphadenopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Fälle einer Lymphadenopathie traten in der Regel im Zusammenhang mit Infektionen auf und heilten nach einer geeigneten antibiotischen Therapie ab. Die Mehrheit dieser 14 Fälle hatte entweder eine klare Ätiologie oder heilte ab. Bei Patienten, die Elidel 10 mg/g Creme erhalten und eine Lymphadenopathie entwickeln, muss die Ätiologie der Lymphadenopathie abgeklärt werden. Falls eine klare Ätiologie für die Lymphadenopathie fehlt oder falls sich eine akute infektiöse Mononukleose entwickelt, muss die Behandlung mit Pimecrolimus abgesetzt werden. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, müssen beobachtet werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abheilt.

Populationen mit möglicherweise erhöhtem Risiko für systemische Exposition

Elidel wurde nicht bei Patienten mit Netherton-Syndrom untersucht. Wegen einer möglicherweise verstärkten systemischen Resorption von Pimecrolimus wird Elidel bei Netherton-Syndrom nicht empfohlen.

Da die Sicherheit von Pimecrolimus bei Patienten mit Erythrodermie nicht gesichert ist, kann die Anwendung von Elidel bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen werden.

Die Anwendung von Elidel unter Okklusion wurde an Patienten nicht untersucht. Okklusionsverbände werden nicht empfohlen.

Bei Patienten mit stark entzündeter und/oder beschädigter Haut können die systemischen Konzentrationen höher sein.

Elidel enthält Cetylalkohol und Stearylalkohol, die örtlich begrenzte Hautreaktionen (z.B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können. Elidel enthält weiters 50 mg Propylenglykol (E 1520) pro 1g/Creme, das Hautirritationen hervorrufen kann und 10 mg Benzylalkohol pro 1g/Creme, der allergische Reaktionen und eine milde lokale Reizung verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Pimecrolimus und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht. Pimecrolimus wird ausschließlich durch CYP 450 3A4 metabolisiert. Unter Berücksichtigung des minimalen Ausmaßes der Resorption sind Wechselwirkungen von Pimecrolimus mit systemisch angewandten Arzneimitteln unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die gegenwärtig vorliegenden Daten zeigen, dass Pimecrolimus gleichzeitig mit Antibiotika, Antihistaminika und Kortikosteroiden (oral/nasal/inhalativ) angewendet werden kann.

Aufgrund der minimalen Resorption von Elidel ist bei einer Impfung eine mögliche systemische Interaktion unwahrscheinlich. Bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen.

Solange lokale Impfreaktionen bestehen, wird die Anwendung von Pimecrolimus an den Impfstellen nicht empfohlen, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen. In einer 5-Jahres-Studie an Kleinkindern, die zu Studienbeginn im Alter von 3 - 11 Monaten waren, mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis zeigten Patienten mit AD, die mit Elidel-Creme oder TCS behandelt wurden, eine normale Immunantwortreifung und entwickelten eine wirksame Immunisierung gegen Vakzinantigene (siehe Abschnitt 5.1).

Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunsuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie UVB, UVA, PUVA, Azathioprin oder Ciclosporin A.

Pimecrolimus zeigt bei Tieren kein photokarzinogenes Potenzial (siehe Abschnitt 5.3). Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, muss während der Behandlung mit Pimecrolimus ausgedehnte Bestrahlungen der Haut durch ultraviolettes Licht - wie z. B. in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden.

In seltenen Fällen wurde bei Patienten während der Anwendung von Pimecrolimus-Creme kurz nach dem Konsum von Alkohol Hautrötung, Exanthem, Brennen, Juckreiz oder Schwellung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Pimecrolimus bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien ergab die dermale Anwendung keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die embryonale/fetale Entwicklung. Nach oraler Gabe traten in Tierstudien reproduktionstoxische Wirkungen auf (siehe Abschnitt 5.3).

Wegen der minimalen Resorption von Pimecrolimus nach topischer Anwendung von Pimecrolimus (siehe Abschnitt 5.2), wird jedoch das potenzielle Risiko beim Menschen als gering angesehen. Dennoch darf Pimecrolimus während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Übergang von Pimecrolimus in die Muttermilch nach topischer Applikation wurden nicht durchgeführt und auch die Anwendung von Elidel bei stillenden

Frauen wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Pimecrolimus nach topischer Applikation in die Muttermilch übergeht.

Wegen der minimalen Resorptionsrate von Pimecrolimus nach topischer Anwendung von Pimecrolimus (siehe Abschnitt 5.2), wird jedoch das potentielle Risiko beim Menschen als gering angesehen. Dennoch dürfen stillende Frauen Pimecrolimus nur mit Vorsicht anwenden.

Im Falle einer Anwendung von Elidel bei stillenden Müttern darf die Creme nicht auf die Brust aufgetragen werden, um eine versehentliche orale Aufnahme durch den Säugling zu vermeiden.

Fertilität

Zur Auswirkung von Pimecrolimus auf die weibliche und männliche Reproduktionsfähigkeit liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.3)

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Elidel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Applikationsstelle, die von ca. 19% der mit Elidel behandelten Patienten und von ca. 16% der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit den aufgeführten Häufigkeiten in klinischen Studien mit Pimecrolimus 1% Creme und bei gemeldeten Spontan-Fällen beobachtet.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Molluscum contagiosum
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich schwerer Formen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Selten	Alkoholunverträglichkeit (in den meisten Fällen traten vorübergehende Hautrötung, Exanthem, Brennen, Juckreiz oder Schwellung kurz nach der Einnahme von Alkohol auf)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautinfektionen (Follikulitis)
Gelegentlich	Furunkel, Impetigo, Herpes simplex, Herpes zoster, Herpes simplex dermatitis (Eczema herpeticum), Papillome der Haut und ein sich verschlechterndes Krankheitsbild
Selten	allergische Reaktionen (z. B. Ausschlag, Urtikaria, Angioödem), Hautverfärbungen (z. B. Hypopigmentation, Hyperpigmentation)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Brennen an der Applikationsstelle
Häufig	Hautreaktionen an der Applikationsstelle (Reizungen, Juckreiz Erytheme)
Gelegentlich	Reaktionen an der Applikationsstelle (Hautausschlag, Schmerz, Parästhesie, Schuppenbildung der Haut, Austrocknung, Ödeme)

Erfahrungen nach Markteinführung: Während der Anwendung von Pimecrolimus-Creme wurde bei Patienten über Fälle von Malignität berichtet, wie z.B. kutane und andere Lymphome sowie Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Anwendung nach Markteinführung und in klinischen Studien wurde über Fälle von Lymphadenopathie berichtet, jedoch konnte kein kausaler Zusammenhang mit der Pimecrolimus-Behandlung festgestellt werden. (siehe Abschnitt 4.4)

Pädiatrische Population

Es liegen umfangreiche klinische Daten für Kindern im Alter von 3 Monaten und älter für die Behandlung mit Pimecrolimus 10 mg/g Creme vor, einschließlich Langzeitdaten zur Sicherheit über eine Dauer von bis zu 5 Jahren. Die Sicherheitsprofile bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen waren in Art und Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen vergleichbar. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Applikationsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: +43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Elidel vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, Mittel zur Behandlung der atopischen Dermatitis, exkl. Corticosteroide, ATC Code: D11AH02

Wirkmechanismus

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolactam-Derivat von Ascomycin mit anti-inflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen.

Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die Kalzium-abhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert.

Pharmakodynamische Wirkung

Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe anti-inflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Bei topischer Anwendung an Schweinen mit allergischer Kontakt-Dermatitis ist Pimecrolimus genauso wirksam wie potente Kortikosteroide. Im Gegensatz zu Kortikosteroiden verursacht Pimecrolimus keine Hautatrophie bei Schweinen und beeinflusst auch nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Pimecrolimus beeinträchtigt weder die primäre Immunantwort, noch zeigen sich Einflüsse auf die Lymphknoten an Mäusen mit allergischer Kontaktdermatitis. Topisch angewendet penetriert Pimecrolimus ähnlich in die menschliche Haut wie Kortikosteroide, permeiert diese aber in weitaus geringerem Maße, was auf ein sehr geringes Potenzial zur systemischen Resorption hinweist.

Zusammenfassend weist Pimecrolimus ein hautselektives pharmakologisches Profil auf, das sich von dem der Kortikosteroide unterscheidet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elidel wurde durch Studien der Phase II und III an mehr als 2000 Patienten bewertet, die Kleinkinder (≥ 3 Monate), Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschlossen. Mehr als 1500 dieser Patienten wurden mit Elidel behandelt, und mehr als 500 der Kontrollgruppe wurden behandelt entweder mit der Elidel-Cremegrundlage und/oder topischen Kortikosteroiden.

Kurzzeit (Akut-)Behandlung:

Kinder und Jugendliche: Zwei Cremegrundlage-kontrollierte Studien über 6 Wochen wurden an insgesamt 403 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren durchgeführt. Die Patienten wurden zweimal täglich mit Elidel behandelt. Die Daten beider Studien wurden gemeinsam ausgewertet.

Kleinkinder: Eine vergleichbare Studie über 6 Wochen wurde an 186 Patienten im Alter von 3-23 Monaten durchgeführt.

In diesen drei Studien über 6 Wochen wurde am Endpunkt folgende Wirksamkeit ermittelt:

Endpunkt	Kriterien	Kinder und Jugendliche			Kleinkinder		
		Elidel (N=267)	Cremegrundlage (N=136)	p-Wert	Elidel (N=123)	Cremegrundlage (N=63)	p-Wert
IGA*	Symptomlos oder fast symptomlos ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Verbesserung ²	59,9%	33%	Nicht bestimmt	68%	40%	Nicht bestimmt
Juckreiz	Nicht vorhanden oder gering	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI ^o	Insgesamt (durchschnittliche Veränderung in %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ^o	Kopf/Hals (durchschnittliche Veränderung in %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

***Investigator Global Assessment (Gesamtbewertung durch Prüfarzt)**

**°Eczema Area Severity Index ((EASI) Index für Intensität und Ausmaß des atopischen Ekzems):
Durchschnittliche Veränderung in % der klinischen Symptome (Erythem, Infiltration, Exkoration,
Lichenifikation) und der betroffenen Körperoberfläche**

1: p-Wert auf der Basis eines CMH-Tests nach Zentren stratifiziert

2: Verbesserung=niedrigerer IGA-Wert als zu Studienbeginn

**3: p-Wert basiert auf ANCOVA-Modell von EASI am Tag 43 (Endpunkt), Zentrum und Behandlung
wurden als Faktoren miteinbezogen und der Anfangszustand (Tag 1) EASI als Kovariante**

Eine signifikante Verbesserung des Juckreizes wurde innerhalb der ersten Behandlungswoche bei 44% der Kinder und Jugendlichen und bei 70% der Kleinkinder beobachtet.

Erwachsene: Bei der Kurzzeitbehandlung (3 Wochen) von Erwachsenen mit mittlerer bis schwerer atopischer Dermatitis war die Wirksamkeit von Elidel geringer als von 0,1% Betamethason-17-valerat.

Langzeitbehandlung:

Zwei doppelblinde Studien zur Langzeit-Behandlung der atopischen Dermatitis wurden an 713 Kindern und Jugendlichen (2–17 Jahre) und 251 Kleinkindern (3–23 Monate) durchgeführt. Untersucht wurde der Einsatz von Elidel als Basistherapie.

Elidel wurde bei den ersten Anzeichen von Juckreiz und Rötung angewendet, um die mit der atopischen Dermatitis verbundenen akuten Ekzemschübe zu verhindern. Nur bei starken Ekzemschüben, die mit Elidel nicht ausreichend unter Kontrolle zu halten waren, wurde eine Behandlung mit einem mäßig potenten Kortikosteroid eingeleitet. Sobald die Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung von Ekzemschüben begonnen wurde, wurde die Therapie unterbrochen. Die Kontrollgruppe erhielt die Elidel-Cremegrundlage, um die Verblindung der Studie aufrecht zu erhalten.

Beide Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Ekzemschübe ($p < 0,001$) bei Behandlung mit Pimecrolimus 1% Creme; die Behandlung mit Pimecrolimus 1% Creme zeigte zudem eine bessere Wirksamkeit bei allen sekundären Zielparametern (Index für Intensität und Ausmaß des Ekzems, Gesamtbewertung durch Prüfarzt, Bewertung durch Patienten); der Juckreiz war durch Pimecrolimus 1% Creme innerhalb einer Woche unter Kontrolle. Eine größere Zahl von Patienten, die mit Pimecrolimus 1% Creme behandelt wurden, war über 6 Monate [Kinder (61% mit Elidel gegenüber 34% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (70% mit Elidel gegenüber 33% in der Kontrollgruppe)] bzw. über 12 Monate [Kinder (51% mit Elidel gegenüber 28% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (57% mit Elidel gegenüber 28% in der Kontrollgruppe)] frei von akuten Ekzemschüben.

Elidel reduzierte den Gebrauch von topischen Kortikosteroiden: Eine größere Zahl von Patienten, die mit Pimecrolimus 1% Creme behandelt wurden, benutzten in den 12 Monaten keine Kortikosteroide [Kinder (57% mit Elidel gegenüber 32% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (64% mit Elidel gegenüber 35% in der Kontrollgruppe)]. Die Wirksamkeit von Pimecrolimus 1% Creme blieb über die gesamte Behandlungszeit unverändert.

Eine randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Design, Cremegrundlage-kontrollierte Studie über 6 Monate mit gleichem Design wurde an 192 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis durchgeführt. Topische Kortikosteroide wurden während $14,2 \pm 24,2\%$ der Tage der 24-wöchigen Behandlungsdauer in der Elidel-Gruppe und während $37,2 \pm 34,6\%$ der Tage in der Kontrollgruppe gegeben ($p < 0,001$). Insgesamt 50,0% der mit Pimecrolimus 1% Creme behandelten Patienten zeigten keinerlei Ekzemschübe im Vergleich zu 24,0% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Um Elidel mit 0,1% Triamcinolonacetonid-Creme (zur Anwendung am Rumpf und den Extremitäten) und 1% Hydrocortisonacetat-Creme (zur Anwendung im Gesicht, am Hals und auf intertriginösen Bereichen) zu vergleichen, wurde ein Jahr eine doppelblinde Studie an Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt. Sowohl Pimecrolimus 1% Creme als

auch die topischen Kortikosteroide wurden ohne Einschränkungen angewendet. Die Hälfte der Patienten in der Kontrollgruppe erhielten über mehr als 95% der Studientage topische Kortikosteroide. Bei der Langzeittherapie (52 Wochen) von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem wies Pimecrolimus 1% Creme eine geringere Wirksamkeit auf als 0,1% Triamcinolonacetonid-Creme (zur Anwendung am Rumpf und den Extremitäten) und 1% Hydrocortisonacetat-Creme (zur Anwendung im Gesicht, am Hals und auf intertriginösen Bereichen).

Langzeitsicherheit

Eine 5-jährige, randomisierte, aktiv kontrollierte Open-Label-Studie wurde an 2.418 Säuglingen im Alter von 3 Monaten bis unter 12 Monaten zu Studienbeginn mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis (AD) durchgeführt. Das primäre Ziel waren ein Vergleich der Sicherheitsprofile durch Beobachtung der Nebenwirkungen sowie die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem und die Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Kleinkinder wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt, welche Elidel (n = 1.205; mit kurzzeitigen TCS für Krankheitsschübe) oder topische Kortikosteroide mit niedriger/mittlerer Potenz (TCS; n = 1.213) erhielten.

Elidel wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD, die zu Beginn der Studie 3 bis 12 Monate alt waren, gut vertragen.

Nebenwirkungsprofil und -häufigkeit waren bei beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Es wurde keine Beeinträchtigung der systemischen Immunbewertungen beobachtet und Probanden mit AD, die mit Pimecrolimus 1% Creme oder TCS behandelt wurden, zeigten eine normale Reifung der Immunantwort und entwickelten eine wirksame Immunisierung gegen Vakzinantigene. Es gab keinen offensichtlichen Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit.

Spezielle Studien

Verträglichkeitsstudien zeigten, dass Elidel weder ein kontaktsensibilisierendes, noch phototoxisches oder photosensibilisierendes Potenzial aufweist, noch zeigten sie eine irgendwie geartete kumulative Reizung.

Das atrophogene Potenzial von Elidel bei Menschen wurde im Vergleich zu mittel- und hochpotenten topischen Steroiden (Betametasol-17-valerat 0,1% Creme, Triamcinolonacetonid 0,1% Creme) und Cremegrundlage an sechzehn Probanden über 4 Wochen untersucht. Beide topischen Kortikosteroide bewirkten eine signifikante Reduktion der Hautdicke (gemessen mit Echographie). Pimecrolimus 1% Creme und die Cremegrundlage hingegen induzierten keine Verringerung der Hautdicke.

Pädiatrische Patienten

Die Ergebnisse klinischer Studien an Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ergebnisse aus Humanstudien

Resorption bei Erwachsenen

Die systemische Exposition gegenüber Pimecrolimus wurde an zwölf erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht, die 3 Wochen lang zweimal täglich mit Elidel behandelt wurden. Die von der Krankheit betroffene Körperoberfläche (BSA: body surface area) dieser Patienten schwankte zwischen 15–59%. 77,5% der gemessenen Blutkonzentrationen an Pimecrolimus lagen unter 0,5 ng/ml, und 99,8% der gesamten Proben lagen unter 1 ng/ml. Die höchste Konzentration an Pimecrolimus im Blut lag bei 1,4 ng/ml bei einem Patienten.

Bei 40 erwachsenen Patienten, deren betroffene Körperoberfläche anfangs bei 14–62% lag und die über 1 Jahr mit Elidel behandelt wurden, waren 98% der Blutspiegel von Pimecrolimus niedriger als

0,5 ng/ml. Nur bei 2 Patienten wurde in der 6. Behandlungswoche ein maximaler Blutspiegel von 0,8 ng/ml gemessen. Während der 12-monatigen Behandlung wurde bei keinem Patienten ein Anstieg der Blutspiegel über die Zeit beobachtet. Bei 8 erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, bei denen die AUC-Spiegel quantifizierbar waren, lagen die $AUC_{(0-12\text{ h})}$ Werte im Bereich von 2,5 bis 11,4 ng·h/ml.

Resorption bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen

Die systemische Exposition gegenüber Pimecrolimus wurde an 58 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren untersucht, von denen 41 unter 2 Jahre alt waren. Die betroffene Körperoberfläche variierte zwischen 10-92%. Diese Kinder wurden über 3 Wochen zweimal täglich mit Elidel behandelt. 5 (8,6%) von diesen 58 Patienten wurden ein Jahr lang nach Bedarf weiterbehandelt, wobei 2 Patienten ≥ 3 bis ≤ 6 Monate alt waren und 3 Patienten >6 bis ≤ 12 Monate.

Die Blutspiegel von Pimecrolimus waren durchweg niedrig – unabhängig vom Ausmaß der behandelten Hautläsionen oder der Therapiedauer. Sie lagen in der gleichen Größenordnung wie bei erwachsenen Patienten.

Bei Kleinkindern (3 bis 23 Monate) waren ca. 67% der Pimecrolimus-Blutspiegel niedriger als 0,5 ng/ml, und 93% aller Proben lagen unter 2 ng/ml.

In der Altersgruppe ≥ 3 bis ≤ 6 Monate lagen bei 31 % der Blutproben die Pimecrolimus-Blutspiegel unter 0,5 ng/ml und bei 90 % unter 2,0 ng/ml, mit einer maximalen Konzentration von 4,14 ng/ml in der Probe eines Patienten, wobei hier allerdings eine Kontamination bei der Blutabnahme vermutet wird.

In der Altersgruppe von >6 bis ≤ 12 Monate lagen bei 66% der Blutproben die Pimecrolimus-Spiegel unter 0.5 ng/ml und bei 90% unter 2,0 ng/ml, mit einer maximalen Konzentration von 2.6 ng/ml in einer Patientenprobe.

Bei Kleinkindern im Alter von >12 bis < 24 Monaten, lagen bei 80% der Blutproben die Pimecrolimus-Spiegel von unter 0,5 ng/ml und 97% unter 2,0 ng/ml. Der höchste Pimecrolimus-Spiegel in dieser Altersgruppe war eine Probe mit 2,0 ng/ml.

Bei den 5 Kindern, die über ein Jahr behandelt worden waren, 2 davon im Alter von ≥ 3 bis ≤ 6 Monaten und 3 im Alter von >6 bis ≤ 12 Monaten, waren die Blutspiegel durchwegs niedrig, mit einer maximalen gemessenen Konzentration von 1,94 ng/ml bei einer Probe eines Patienten im Alter von ≥ 3 bis ≤ 6 Monaten. Bei keinem der Patienten stieg der Blutspiegel im Lauf der 12-monatigen Behandlungsdauer an.

Bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 14 Jahre) lagen 68% der Blutspiegel von Pimecrolimus unter 0.5 ng/ml und 99% aller Proben waren unter 2 ng/ml, der höchste Blutspiegel der bei einem Patienten gemessen wurde, war 2.0 ng/ml.

Bei 8 pädiatrischen Patienten im Alter von 2–14 Jahren lagen die Werte der $AUC_{(0-12\text{ h})}$ im Bereich von 5,4 bis 18,8 ng·h/ml. Die Größenordnung der AUC zwischen Patienten mit ursprünglich $<40\%$ betroffener Körperoberfläche (BSA) und Patienten mit ursprünglich $\geq 40\%$ BSA war vergleichbar.

Die maximal behandelte Körperoberfläche lag bei 92% in klinisch-pharmakologischen Studien und bei 100% in klinischen Studien der Phase III.

Verteilung

Aufgrund der Hautselektivität sind die Blutspiegel von Pimecrolimus nach topischer Anwendung sehr niedrig. Der Metabolismus von Pimecrolimus nach topischer Anwendung konnte daher nicht untersucht werden.

In vitro Studien zur Plasma-Protein Bindung haben gezeigt, dass 99,6 % des Pimecrolimus im Plasma an Proteine gebunden sind. Der Großteil des Pimecrolimus ist hierbei an verschiedene Lipoproteine gebunden.

Biotransformation

Nach oraler Gabe einer Einzel-Dosis von radioaktiv markiertem Pimecrolimus an Probanden war nicht-verstoffwechseltes Pimecrolimus die hauptsächlich im Blut vorkommende und vom Wirkstoff herrührende Substanz, und es fanden sich zahlreiche unbedeutende Metaboliten mit mäßiger Polarität, die O-Demethylierungs- und Oxygenierungsprodukten zugeordnet wurden.

In der menschlichen Haut wurde *in vitro* kein Metabolismus von Pimecrolimus festgestellt.

Elimination

Nach oraler Anwendung wurde die durch den Wirkstoff eingebrachte Radioaktivität in erster Linie über die Fäzes (78,4%) ausgeschieden, und nur ein kleiner Teil (2,5%) wurde im Urin wiedergefunden. Die mittlere Wiederfindungsrate der Radioaktivität lag bei 80,9%. Die Muttersubstanz wurde im Urin nicht nachgewiesen, und weniger als 1% der Radioaktivität in den Fäzes wurde durch nicht-verstoffwechseltes Pimecrolimus hervorgerufen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung, Reproduktions-Toxizität und Kanzerogenität nach oraler Gabe führten erst bei solchen Expositionen zu Effekten, die weit über der klinisch bedeutsamen Exposition beim Menschen lagen und daher von vernachlässigbarer klinischer Signifikanz sind. Pimecrolimus hat kein genotoxisches, antigenes, phototoxisches, photoallergenes oder photokanzerogenes Potenzial. Nach dermalen Applikation waren Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen und Studien zur Kanzerogenität an Mäusen und Ratten negativ.

Die Bioverfügbarkeit von Pimecrolimus in Zwergschweinen nach einer dermalen Einmaldosis (verabreicht für 22h unter Semi-Okklusion) betrug 0.03%. Die Menge an wirkstoffverwandtem Material in der Haut der Verabreichungsstelle (beinahe ausschließlich unverändertes Pimecrolimus) blieb 10 Tage lang praktisch konstant.

Effekte auf die Fortpflanzungsorgane und eine veränderte Wirkung von Sexualhormonen wurden in Toxizitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten nach oraler Mehrfachgabe von 10 bzw. 40 mg/kg/Tag beobachtet (entsprechend dem 20- bis 60fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung). Dies wird durch die Befunde der Fertilitäts-Studie bestätigt. Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) bezüglich weiblicher Fertilität, betrug 10 mg/kg/Tag (entsprechend dem 20fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung). In Studien zur Embryo-Toxizität an Kaninchen wurde nach oraler Gabe von 20 mg/kg/Tag (entsprechend dem 7fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung) eine höhere Resorptionsrate, verbunden mit einer höheren Toxizität für das Muttertier, beobachtet; die durchschnittliche Anzahl lebender Feten pro Wurf blieb jedoch unverändert.

In einer oralen Toxizitätsstudie an Affen über 39 Wochen wurde ein dosis-abhängiger Anstieg der Inzidenz von Lymphomen bei allen Dosierungen beobachtet. Nach Abbruch der Behandlung zeigte sich bei wenigen Tieren eine Besserung und/oder zumindest eine teilweise Rückbildung dieser Effekte. Da ein NOAEL nicht angegeben werden kann, ist eine Abschätzung des Sicherheitsabstandes zwischen einer nicht-karzinogenen Konzentration bei Affen und der Exposition der Patienten nicht möglich. Die systemische Exposition von 15 mg/kg/Tag (LOAEL) war 31 mal höher als die höchste

Maximalexposition, die beim Menschen (pädiatrischer Patient) beobachtet wurde. Ein Risiko für den Menschen kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da das Potenzial einer lokalen Immunsuppression bei Langzeitanwendung von Pimecrolimus Creme nicht bekannt ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride
Oleylalkohol
Propylenglycol (E 1520)
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Mono- und Diglyceride
Natriumcetylstearylsulfat
Benzylalkohol
wasserfreie Citronensäure
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre. Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit einem Phenol-Epoxid-Innenschutzlack und einem Schraubdeckel aus Polypropylen.

Tuben mit 5 g, 15 g, 30 g, 60 g und 100 g.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht mehr benötigtes oder abgelaufenes Arzneimittel kann in den Hausmüll gegeben werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-24689

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖßEN IN ÖSTERREICH

15 g, 30 g, 60 g, 100 g