

## **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 (E1520) per 1 gram 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 vanaf 3 maanden 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 toepassing 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 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. Pimecrolimus dient gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden tijdens de opflakkingen van de ziekte. De patiënt of zorgverlener dient te stoppen met pimecrolimus wanneer de tekenen en symptomen verdwijnen. Behandeling dient intermitterend, over een korte termijn, en niet-continue te zijn.

Indien geen verbetering optreedt na 6 weken, of in geval van exacerbatie van de aandoening, dient behandeling te worden stopgezet. De diagnose van atopische dermatitis dient opnieuw geëvalueerd 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 pimecrolimus 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).

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*

Voor baby's (3-23 maanden), 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.

### Wijze van gebruik

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

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

Pimecrolimus 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. Pimecrolimus dient niet te worden toegepast op potentieel maligne of pre-maligne huidlaesies.

Pimecrolimus 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 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 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.

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 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).

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.

Gevalen 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 (zie rubriek 4.8). Deze gevallen van lymfadenopathie werden meestal in verband gebracht met infecties en bleken te verdwijnen na geëigende antibiotische therapie. Van deze 14 gevallen was bij de meerderheid 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 de behandeling met pimecrolimus 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 pimecrolimus niet is vastgesteld bij patiënten met erythrodermie, kan het gebruik van Elidel 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.

Elidel bevat cetylalcohol en stearylalcohol die lokale huidreacties (bijvoorbeeld contactdermatitis) kunnen veroorzaken. Daarnaast bevat Elidel 10 mg benzylalcohol per 1 gram crème, dat allergische reacties en milde lokale irritatie kan veroorzaken. Tevens bevat Elidel ook 50 mg propyleenglycol (E1520) per 1 gram crème, dat 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 “Farmacokinetische gegevens”).

De huidige gegevens wijzen uit dat pimecrolimus 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. Bij patiënten met uitgebreide aandoening wordt aanbevolen om vaccinaties toe te dienen tijdens de behandelingsvrije intervallen.

Toediening van pimecrolimus op de plaats van vaccinatie, zolang de lokale reactie aanwezig is, is niet onderzocht en wordt hierdoor niet aangeraden. In een 5-jaars studie bij kinderen met milde tot matige atopische dermatitis van 3 maanden tot minder dan 12 maanden oud bij start van de studie, waarbij patiënten met AD werden behandeld met Elidel crème of TCS, vertoonden zij een normale immunorespons maturatie en ontwikkelden een effectieve immunisatie tegen de vaccin-antigenen (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.

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.

Kort na het gebruik van alcohol zijn bij patiënten die pimecrolimus crème gebruikten zeldzame gevallen van flushing, rash, brandend gevoel, jeuk of zwelling waargenomen (zie rubriek 4.8).

## **4.6 Vruchtbaarheid, 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.

### **Vruchtbaarheid**

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

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met de frequenties zoals hieronder zijn weergegeven, gedurende klinische onderzoeken met pimecrolimus crème 1% en afkomstig van spontane meldingen.

*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 ( $< 1/10,000$ ); 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, inclusief ernstige vormen  |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                |   |
| Zelden   | alcoholintolerantie (in de meeste gevallen traden flushing, rash, brandend gevoel, jeuk of zwelling kort na de alcohol inname op)                       |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        |   |
| 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).                                    |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> |   |
| 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)   |

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). Tijdens post-marketing gebruik en in klinisch onderzoek zijn gevallen van lymfadenopathie gemeld. Een causaal verband met de behandeling met Elidel is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie:

Er is een uitgebreide klinische veiligheidsdatabase die tot 5 jaar langdurige veiligheidsgegevens bevat over kinderen ouder dan 3 maanden die behandeld werden met pimecrolimus 1% crème. De veiligheidsprofielen bij baby's, kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar in aard en frequentie met

de bekende bijwerkingen. De meest gemelde bijwerkingen zijn bijwerkingen op de plaats van toediening.

#### Melden 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlandse Bijwerkingen Centrum- LAREB.

#### **4.9 Overdosering**

Er is geen ervaring met overdosering van Elidel.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologische preparaten. Middelen voor dermatitis, exclusief corticosteroiden, ATC code: D11AH02

#### Werkingsmechanisme

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.

#### 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 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 werkzaamheid en veiligheid

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van Elidel is onderzocht in fase II en III onderzoek bij meer dan 2000 patiënten, waaronder zuigelingen ( $\geq 3$  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.

#### **Korte-termijn (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<br>1%<br>(N=267)  | Vehiculum<br>(N=136) | p-waarde           | Elidel<br>1%<br>(N=123) | Vehiculum<br>(N=63) | p-waarde           |
| IGA*:     | Eczeem<br>verdwenen of<br>bijna<br>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<br>uitgevoerd | 68%                     | 40%                 | Niet<br>uitgevoerd |
| Pruritus: | Afwezig of<br>mild  | 56,6%                    | 33,8%                | <0,001             | 72,4%                   | 33,3%               | <0,001             |
| EASI°:    | Algemeen<br>(gemiddelde<br>%<br>verandering) <sup>3</sup>   | -43,6                    | -0,7                 | <0,001             | -61,8                   | +7,35               | <0,001             |
| EASI°:    | Hoofd/Hals<br>(gemiddelde<br>%<br>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 het onderzoek

<sup>3</sup>: 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 korte-termijn 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 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 pimecrolimus 1% crème behandeling; pimecrolimus 1% crème 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 pimecrolimus 1% crème. Meer patiënten behandeld met pimecrolimus 1% crème 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 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 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 pimecrolimus 1% crème 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 pimecrolimus 1% crème 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. Pimecrolimus 1% crème 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.

#### *Langetermijn veiligheid*

Een 5 jaar durende, open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie is uitgevoerd bij 2418 kinderen met milde tot matige atopische dermatitis (AD) die 3 tot maximaal 12 maanden oud waren op het moment van de start van de studie. Het primaire doel was om de veiligheid te vergelijken door het beoordelen van bijwerkingen en de effecten van de behandeling op het zich ontwikkelende immuunsysteem en de groeisnelheid. Kinderen werden gerandomiseerd naar Elidel (n=205, met kortdurende behandeling TCS bij opflakkingen van de aandoeningen) of naar zwakwerkende of matig-sterk werkende topische corticosteroiden (TCS; n=1213).

Elidel werd goed verdragen bij patiënten met milde tot matige AD die 3 tot maximaal 12 maanden oud waren op het moment van starten van de studie. Het profiel en de frequentie van de bijwerkingen was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen. Er werd geen verstoring van systemische immuunbalans gemeld. En patiënten met AD die behandeld werden met Elidel of TCS ontwikkelden een normale immuunrespons maturatie en ontwikkelden een effectieve immunisatie tegen vaccin-antigenen. Er was geen aanwijsbaar verschil in de groeisnelheid.

#### *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 matige 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 pimecrolimus 1% crème en vehiculum, die geen reductie van de huiddikte veroorzaakten.

#### *Pediatrische patiënten*

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**



## 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<sub>(0-12u)</sub> waarden van 2,5 tot 11,4 ng uur/ml.

### Absorptie bij baby's, kinderen en adolescenten

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

Pimecrolimus bloedconcentraties 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 pimecrolimus bloedconcentraties waren lager dan 0,5 ng/ml en 93% van alle monsters waren lager dan 2 ng/ml bij kinderen (3-23 maanden).

In de leeftijdsgroep van  $\geq 3$  maanden en  $\leq 6$  maanden, had 31% van de bloedmonsters pimecrolimus concentraties lager dan 0,5 ng/ml en 90% lager dan 2,0 ng/ml met de hoogste bloedconcentratie van 4,14 ng/ml gemeten in een patiënt waar van het monster hoogstwaarschijnlijk verontreinigd werd tijdens de venepunctie. In de leeftijdsgroep van  $>6$  maanden en  $\leq 12$  maanden had 66% van de bloedmonsters pimecrolimusconcentraties beneden 0,5 ng/ml en 90% beneden 2,0 ng/ml met de hoogste bloedconcentratie van 2,6 ng/ml gemeten in één bloedmonster van een patiënt. Bij kinderen in de leeftijd  $> 12$  maanden en  $< 24$  maanden hadden 80% van de bloedmonsters 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 een monster.

Bij de 5 kinderen die 1 jaar werden behandeld waarvan 2 van hen  $\geq 3$  maanden en  $\leq 6$  maanden waren en 3  $> 6$  maanden en  $\leq 12$  maanden, waren de bloedconcentraties stelselmatig laag met een maximale bloedconcentratie was 1,94 ng/ml bij 1 patiënt van  $\geq 3$  maanden en  $\leq 6$  maanden. Bij geen enkele patiënt was er een toename in bloedconcentratie in de loop van de tijd gedurende de 12 maanden behandeling.

Bij kinderen en adolescenten (2-14 jaar) waren 68% van de pimecrolimus bloedconcentraties lager dan 0,5 ng/ml en 99% van alle monsters lager dan 2 ng/ml, de hoogst gemeten bloedconcentratie was 2,0 ng/ml in één patiënt.

Bij 8 kinderen 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 totale aangetaste lichaamsoppervlakte van  $<40\%$ , waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een totale aangetaste lichaamsoppervlakte van  $\geq 40\%$ .

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.

### Biotransformatie

Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld 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.

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

### Eliminatie

Na orale toediening werd de radioactiviteit die gerelateerd was aan het actief bestanddeel 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.

## **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.

De biologische beschikbaarheid van pimecrolimus bij cavia's na een eenmalige dermale dosering (toediening gedurende 22 uur onder semi-occlusie) was 0,03%. De hoeveelheid materiaal in de huid op de plaats van toediening die gerelateerd is aan de werkzame stof (bijna uitsluitend onveranderd pimecrolimus) bleef gedurende 10 dagen vrijwel constant.

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 15 mg/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 (E1520)  
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 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Mylan Healthcare 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 VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 april 2003  
Datum van laatste verlenging: 1 augustus 2013

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.1 tot en met 4.5, 4.8, 5.1 en 5.3: 28 oktober 2021