

Состав

действующее вещество: pimecrolimus;

1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса;

вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кислота лимонная безводная, спирт бензиловый, натрия цетостеарилсульфат, моно- и ди - глицериды, спирт цетиловый, спирт стеариловый, пропиленгликоль, спирт олеиловый, триглицериды средней цепи, вода очищенная.

Лекарственная форма

Крем для наружного использования.

Основные физико-химические свойства: беловатый гомогенный крем.

Фармакотерапевтическая группа

Дерматологические средства. Средства, применяемые при atopическом дерматите, за исключением кортикостероидов. Код ATX D11A H02.

Показания

Лечение пациентов в возрасте от 2 лет с легким и умеренным atopическим дерматитом, если лечение местными кортикостероидами нежелательное или невозможно. Это может быть при:

- непереносимости местных кортикостероидов;
- недостаточном эффекте от местных кортикостероидов;
- необходимости использования на лице и шее, где длительное периодическое применение кортикостероидов может быть неуместным.

Противопоказание

Повышенная чувствительность к пимекролиму, других макролактама или другим компонентам препарата.

Фармакологические свойства

Фармакодинамическое действие

Продemonстрирована высокая противовоспалительная активность пимекролимуса в моделях воспаления кожи у животных при наружном и системном применении. В модели аллергического контактного дерматита у свиней пимекролимус при наружном применении был таким же эффективным, как и сильнодействующие кортикостероиды. В отличие от кортикостероидов пимекролимус не вызывает атрофию кожи у свиней, а также не влияет на клетки Лангерганса в коже мышей.

Пимекролимус не снижает первичный иммунный ответ и не влияет на лимфатические узлы при применении в связи с аллергическим контактным дерматитом у мышей. При наружном применении так же проникает в кожу человека, хотя гораздо менее глубоко, чем кортикостероиды, что свидетельствует об очень низкой способности пимекролимуса к системной абсорбции.

Следовательно, фармакологическое действие пимекролимуса является селективным к коже и отличным от такового кортикостероидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Профиль эффективности и безопасности применения препарата Элидел® оценивали при терапии более 2000 пациентов, включая детей в возрасте ³ 3 месяцев, и взрослых, участвовавших в исследованиях фазы II и III. Более 1500 из этих пациентов применяли препарат Элидел® и более 500 - препарат контроля, то есть или основу препарата Элидел® и/или кортикостероиды для наружного применения.

Кратковременная терапия

Дети в возрасте 2-17 лет: было проведено два шестинедельных плацебо-контролируемых исследования, в которые было включено всего 403 пациента в возрасте 2-17 лет. Пациенты применяли Элидел® дважды в день. Данные обоих исследований были объединены.

Дети в возрасте 3-23 месяца: подобное исследование было проведено с участием 186 пациентов в возрасте 3-23 месяца.

Взрослые: Элидел® был менее эффективным, чем 0,1% бетаметазон-17-валерат, в кратковременной терапии (3 недели) взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести.

Долговременная терапия

Было проведено два вдвойне слепых исследования результатов длительного лечения атопического дерматита, в которые были включены 713 детей в возрасте 2-17 лет и 251 ребенок в возрасте 3-23 месяца. Пациенты применяли Элидел® дважды в день. Данные обоих исследований были объединены. Элидел® применяли как препарат первой линии.

Элидел® начинали применять при появлении первых признаков зуда и покраснения для предотвращения прогрессирования до вспышки атопического дерматита. Только в случае вспышки тяжелого заболевания, не контролируемого препаратом Элидел®, начинали лечение кортикостероидными препаратами средней мощности для наружного применения. После начала лечения кортикостероидами в связи с обострением дальнейшее применение препарата Элидел® прекращали. Пациенты контрольной группы применяли основу препарата Элидел® для обеспечения маскировки данных.

В обоих исследованиях было продемонстрировано достоверное уменьшение частоты обострений ($p < 0,001$) при применении 1% пимекролимуса в форме крема; терапия с применением 1% пимекролимуса в форме крема была более эффективной по всем вторичным критериям (индекс площади поражения и степени тяжести экземы, общая оценка, предоставленная исследователем, оценка, предоставленная пациентом); при применении 1% пимекролимуса в форме крема контроль зуда был обеспечен в течение одной недели. У большего количества пациентов при получении 1% пимекролимуса в форме крема отсутствовали обострения в течение 6 месяцев (дети в возрасте 2-11 лет [61% в группе препарата Элидел® по сравнению с 34% в группе контроля], дети в возрасте 3-23 месяца [70 % в группе препарата Элидел® по сравнению с 33 % в группе контроля]) и 12 месяцев (дети в возрасте 2-11 лет [51 % в группе препарата Элидел® по сравнению с 28 % в группе контроля], дети в возрасте 3-23 месяца [57 % в группе препарата Элидел® по сравнению с 28 % в группе контроля]).

Элидел® снижает потребность в кортикостероидах для наружного применения: большее количество пациентов, получавших 1% пимекролимус в форме крема, не нуждались в кортикостероидах в течение 12 месяцев (дети в возрасте 2-11 лет [57% в группе препарата Элидел® по сравнению с 32% в группе контроля], дети в возрасте 3-23 месяца [64% в группе препарата Элидел® по сравнению с 35% в группе контроля]). Эффективность 1% пимекролимуса в форме крема со временем не менялась.

Шестимесячное рандомизированное, вдвойне слепое, в параллельных группах, плацебо-контролируемое исследование по такому же дизайну было проведено с участием 192 взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой

степени тяжести. Кортикостероиды для наружного применения требовались в $14,2 \pm 24,2\%$ дней 24-недельного периода терапии в группе препарата Элидел® и в $37,2 \pm 34,6\%$ дней в контрольной группе ($p < 0,001$). В целом у 50,0 % пациентов, применявших 1 % пимекролимус в форме крема, отсутствовали обострения по сравнению с 24,0 % пациентов, рандомизированных в контрольную группу.

Однолетнее двойное слепое исследование с участием взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести было проведено для сравнения результатов применения препарата Элидел® и 0,1% триамцинолона ацетонида в форме крема (для туловища и конечностей) плюс 1% гидрокортизона ацетат в форме крема (для лица, шеи и участков контакта кожи). И 1 % пимекролимус в форме крема, и кортикостероиды для наружного применения использовали без ограничений. Половина пациентов из контрольной группы использовала кортикостероиды для наружного применения более 95 % дней участия в исследовании. Эффективность 1% пимекролимуса в форме крема была ниже эффективности 0,1% триамцинолона ацетонида в форме крема (для туловища и конечностей) плюс 1% гидрокортизона ацетат в форме крема (для лица, шеи и участков контакта кожи) в длительной терапии (52 недели) взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени тяжести.

Безопасность при длительном применении

Было проведено 5-летнее, открытое, рандомизированное, с активным препаратом контроля исследования с участием 2418 детей в возрасте от 3 до менее чем 12 месяцев на время включения с атопическим дерматитом (АД) от низкой до средней степени тяжести. Первичной целью было сравнение безопасности по оценке нежелательных явлений (НЯ), а также влияния терапии на развитие иммунной системы и скорость роста. Дети в возрасте 3-23 месяца были рандомизированы в группу препарата Элидел® ($n = 1,205$; кратковременное применение местных кортикостероидов (МКС) в связи с обострениями заболевания) или в группу местных кортикостероидов низкой/средней мощности (МКС; $n = 1,213$).

Элидел хорошо переносился пациентами с АД от низкой до средней степени тяжести в возрасте от 3 до 12 месяцев до начала исследования. Профиль и частота нежелательных явлений были подобны в обеих терапевтических группах. Ухудшение системных иммунных оценок выявлено не было у пациентов с АД, для лечения которых применяли 1% пимекролимус в форме крема или МКС, наблюдали нормальное развитие иммунного ответа, а также вакцинация с использованием вакцинных антигенов для них была эффективной. Очевидная разница скорости роста отсутствовала.

Специализированные исследования

В исследованиях переносимости было продемонстрировано, что Элидел при контакте не вызывает сенсибилизации, не оказывает фототоксического или фотосенсибилизирующего действия, а также не вызывает кумулятивного раздражения.

Атрофогенный потенциал при терапевтическом применении препарата Элидел проверяли по сравнению со средне- и сильнодействующими стероидами для местного применения (бетаметазон-17-валерат, 0,1% крем, триамцинолона ацетонид, 0,1% крем) и основой крема в четырехнедельном исследовании, которого были включены 16 здоровых добровольцев. Оба кортикостероида для наружного применения вызвали вероятное уменьшение толщины кожи, которую измеряли методом эхографии, по сравнению с 1% пимекролимусом в форме крема и основой крема, которые не вызвали уменьшения толщины кожи.

Дети

Результаты соответствующих исследований, проведенных с участием детей 3–23 месяцев и 2–17 лет, подробно описаны выше, в разделе «Фармакодинамика».

Фармакокинетика.

Данные, полученные для человека

Абсорбция при применении взрослыми

Показатели системной абсорбции пимекролимуса исследовали у 12 взрослых с атопическим дерматитом, которые применяли Элидел дважды в день в течение трех недель. Площадь поверхности тела (ППТ), пораженной заболеванием, составила 15–59%. В 77,5% образцов концентрация пимекролимуса в крови была ниже 0,5 нг/мл, и в 99,8% всех образцов она была ниже 1 нг/мл. Высокая концентрация пимекролимуса в крови составляла 1,4 нг/мл у одного пациента. У 40 взрослых пациентов, применявших Элидел в течение одного года, с поражением 14–62% ППТ до начала терапии в 98% образцов концентрация пимекролимуса в крови была ниже 0,5 нг/мл. Максимальная концентрация в крови, 0,8 нг/мл, была обнаружена только у двух пациентов через шесть недель терапии. В течение 12 месяцев терапии повышение концентрации в крови не было обнаружено ни у одного пациента. У восьми взрослых пациентов с атопическим дерматитом, для которых оказалось возможным количественно определить уровень AUC, значение AUC (0–12 ч) составляло 2,5–11,4 нг·ч/мл.

Абсорбция при применении в терапии детей

Показатели системной экспозиции пимекролимуса исследовали у 58 детей от 3 месяцев до 14 лет, из которых 41 пациент был в возрасте до 2 лет. Пораженная ППТ составила 10–92%. Элидел применяли в терапии этих детей дважды в день в течение трех недель. Пять (8,6%) из 58 пациентов получали терапию в течение периода до одного года в случае необходимости, возраст двух из этих пациентов

составлял от $3 \text{ до } \leq 6$ месяцев и еще трех - от $> 6 \text{ до } \leq 2$ месяцев.

Концентрация пимекролимуса в крови была постоянно низкой вне зависимости от площади пораженной поверхности или длительности терапии. Показатели соответствовали диапазону, определенному для взрослых пациентов.

Приблизительно у 67% образцов концентрация пимекролимуса в крови была ниже 0,5 нг/мл и у 93% всех образцов, полученных у детей в возрасте от 3 до 23 месяцев, - была ниже 2 нг/мл.

У детей возрастной группы $3 - \leq 6$ месяцев у 31 % образцов крови концентрация пимекролимуса была ниже 0,5 нг/мл и у 90 % образцов - ниже 2,0 нг/мл, наивысшая концентрация в крови составляла 4,14 нг /мл в одном образце, но есть подозрение на загрязнение во время пункции вены.

У детей возрастной группы $> 6 - \leq 12$ месяцев в 66 % образцов крови концентрация пимекролимуса была ниже 0,5 нг/мл и у 90 % образцов - ниже 2,0 нг/мл, наивысшая концентрация в крови составляла 2,6 нг /мл в одном образце.

У детей возрастной группы $> 12 - < 24$ месяцев в 80 % образцов крови концентрация пимекролимуса была ниже 0,5 нг/мл и у 97 % образцов - ниже 2,0 нг/мл, самая высокая концентрация пимекролимуса в крови пациентов этой возрастной группы составляла 2,0 нг/мл в одном образце. У пятерых детей, получавших лечение в течение одного года, возраст двух из которых составлял $3 - \leq 6$ месяцев и еще троих - от $> 6 \text{ до } \leq 12$ месяцев, концентрация в крови была устойчиво низкой, максимальная концентрация в крови составляла 1,94 нг/мл в одном образце, полученном у ребенка в возрасте $3 - \leq 6$ месяцев. Рост концентрации в крови со временем у всех пациентов в течение 12 месяцев терапии отсутствовал.

У детей от 2 до 14 лет у 68% образцов концентрация пимекролимуса в крови была ниже 0,5 нг/мл и у 99% всех образцов - ниже 2,0 нг/мл, самая высокая концентрация в крови, определенная у одного пациента, составляла 2,0 нг/мл.

У восьми детей в возрасте 2-14 лет значение AUC (0-12 ч) варьировали в диапазоне 5,4-18,8 нг·ч/мл. Значения AUC у пациентов с поражением $< 40\%$ ППТ до начала лечения были сравнимы с таковыми у пациентов с поражением $\geq 40\%$ ППТ.

Максимальная площадь обрабатываемой поверхности составляла 92% в клинических фармакологических исследованиях и до 100% в исследованиях III фазы.

Распределение

Вследствие селективного кожного действия при наружном применении содержание пимекролимуса в крови очень низкое. Следовательно, метаболическое превращение пимекролимуса при наружном применении оценить невозможно.

Исследования in vitro связывания с белками плазмы свидетельствуют о том, что

99,6% пимекролимуса в плазме крови связывается с белками. Подавляющая часть пимекролимуса в плазме крови связана с разными липопротеинами.

Биотрансформация

После однократного перорального приема меченного радионуклидами пимекролимуса взрослыми пациентами пимекролимус в неизмененном состоянии был главным компонентом, связанным с активной субстанцией, в крови, также были обнаружены многочисленные незначительные метаболиты умеренной полярности, которые, как предполагается, являются продуктами О-диметилирования. Метаболическое превращение пимекролимуса в коже человека *in vitro* не наблюдалось.

Вывод

После перорального приема связанная с активной субстанцией радиоактивность выводилась преимущественно с стулом (78,4%) и лишь незначительная доля (2,5%) – с мочой. Совокупный средний выход радиоактивности составил 80,9%. Исходное соединение не было обнаружено в моче, и менее 1% радиоактивности в стуле был обусловлен пимекролимусом в неизмененном состоянии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Возможные взаимодействия пимекролимуса с другими лекарственными средствами систематически не оценивались. Пимекролимус метаболизируется исключительно CYP4503A4. Учитывая минимальный уровень абсорбции Элидела его взаимодействие с препаратами, применяемыми системно, маловероятно. Эти данные указывают на то, что пимекролимус можно применять одновременно с антибиотиками, антигистаминными средствами и кортикостероидами (пероральными, назальными или ингаляционными).

Учитывая минимальный уровень абсорбции Элидела его системное взаимодействие при вакцинации маловероятно. Пациентам с распространенными или диссеминированными формами заболевания вакцинацию рекомендуют проводить во время периодов, когда лечение препаратами не применяют.

Применение пимекролимуса в местах вакцинации, пока местные реакции сохранялись, не изучалось и потому не рекомендуется. Было проведено 5-летнее исследование с участием детей с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, возраст которых на момент включения в исследование составлял от 3 месяцев до 12 месяцев. У пациентов с атопическим дерматитом,

получавших крем Элидел или кортикостероиды для местного применения, наблюдалось нормальное достижение иммунного ответа и развитие эффективной иммунизации против антигенов вакцины.

Нет данных об одновременном применении иммуносупрессивных средств, назначаемых при атопической экземе, таких как ультрафиолетовое излучение спектров В и А, PUVA-терапия (псорален и ультрафиолетовое облучение спектра А), азатиоприн и циклоспорин А.

При применении у животных пимекролимус не демонстрировал фотоканцерогенного потенциала. Однако, поскольку при применении человеку влияние неизвестно, следует избегать избыточного облучения кожи ультрафиолетовыми лучами (включая использование соляриев, терапию ультрафиолетовым излучением спектров В и А и PUVA-терапию) во время лечения пимекролимусом.

Наблюдались редкие случаи покраснения, сыпи, ощущения жжения, зуда или отека сразу после употребления алкоголя у пациентов, применявших крем с пимекролимусом (см. раздел «Побочные реакции»).

Побочные эффекты

Инфекции: контагиозный моллюск.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, включая тяжелые формы.

Метаболизм и особенности питания: нетолерантность к алкоголю (в большинстве случаев ощущение приливов крови, сыпь, жжение, зуд или опухлость, возникающие сразу после употребления спиртных напитков).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные инфекции (фолликулит), фурункул, импетиго, герпес симплекс, опоясывающий герпес, герпесный дерматит (герпетическая экзема), папиллома кожи и ухудшение состояния, аллергические реакции, включая сыпь, цвета кожи (гипопигментация, гиперпигментация).

Общие расстройства и местные реакции: ощущение жжения в месте нанесения крема, реакции в месте нанесения (раздражение, зуд, эритема, сыпь, боль, парестезия, шелушение, сухость, отек).

Период постмаркетингового внедрения продукта. В единичных случаях у пациентов, применявших крем на основе пимекролимуса, отмечали злокачественные новообразования, включая кожные и другие виды лимфом, а также рак кожи, хотя причинная взаимосвязь не была установлена.

Сообщалось о случаях развития лимфаденопатии в постмаркетинговых и клинических исследованиях, однако причинно-следственной связи с лечением Элиделом не было установлено.

Передозировка

Сообщений о случаях передозировки Элидела нет.

Способ применения и дозирование

Начать лечение Элиделом следует под контролем врача, который имел опыт диагностики и лечения атопического дерматита.

Элидел можно применять кратковременно для лечения признаков и симптомов атопической экземы и периодически в течение длительного времени для профилактики обострения заболевания.

Лечение следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита. Элидел следует наносить только на участки, пораженные атопическим дерматитом. Пимэкролимус следует применять в течение кратчайшего промежутка времени в период обострения болезни. Пациент или лицо, которое за ним ухаживает, должны прекратить применение пимэкролимуса при исчезновении признаков или симптомов. Лечение должно быть периодическим и кратковременным.

Если после 6 недель не наблюдается улучшение или состояние пациента ухудшается, лечение следует прекратить. При этом следует повторно оценить диагноз атопического дерматита и продумать дальнейшие терапевтические мероприятия.

Взрослые. Тонкий слой Элидела нужно наносить на пораженную кожу 2 раза в сутки и легкими движениями полностью втирать в кожу. Каждый из пораженных участков следует обрабатывать пимэкролимусом до исчезновения симптомов заболевания, после чего лечение нужно прекратить.

Элидел можно применять на все участки кожи, включая голову, лицо, шею и интертригинозные участки (участки паховых складок и гениталий), кроме слизистых оболочек. Элидел не следует применять под окклюзионными повязками (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При длительной терапии атопического дерматита (экземы) лечение Элиделом следует начинать при появлении первых признаков и симптомов атопического дерматита, чтобы предотвратить распространение и дальнейшее обострение заболевания. Элидел следует

применять дважды в день. Сразу после применения Элидела следует наносить смягчающие средства.

Дети. Для детей 3–23 месяцев и 2–17 лет дозировка и способ применения такие же, как и для взрослых.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов от 65 лет случаи атопического дерматита (экземы) наблюдаются редко.

Клинические исследования применения Элидела не включали достаточного количества пациентов этой возрастной категории, чтобы определить, отличается ли их ответ на лечение от ответа младших пациентов.

Применение в период беременности или кормления грудью

Достаточных данных относительно применения Элидел беременным нет. Исследования на животных при наружном применении не показали прямого или косвенного негативного воздействия на эмбриональное/внутриутробное развитие плода. Исследования на животных при пероральном применении показали репродуктивной токсичности.

Учитывая минимальный уровень абсорбции пимекролимуса после местного применения Элидел возможный риск для человека считают незначительным. Однако Элидел не следует использовать во время беременности.

Элидел следует с осторожностью назначать кормящим грудью.

Женщины, которые кормят грудью, могут применять Элидел, однако не должны его применять на участке груди во избежание случайного попадания препарата в ротовой полости младенцев.

Дети

Применять детям от 3 месяцев.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 ° С, не замораживать. После вскрытия тубы препарат следует использовать в течение 12 месяцев.

Упаковка

По 15, 30, 60 или 100 г крема для наружного применения 1% в тубе, по 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

МЕДА Меньюфекчеринг/MEDA Manufacturing.

Адрес

пр-т ДФ Кеннеди, 33700 Мериньяк, Франция / Avenue JF Kennedy, 33700 Merignac, France.