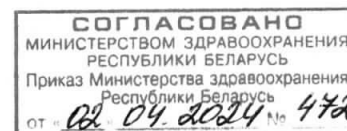


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭЛИДЕЛ® (ELIDEL®)
(пимекролимус/pimecrolimus)

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Название лекарственного средства: ЭЛИДЕЛ®/ELIDEL®

Международное непатентованное название (МНН): пимекролимус/pimecrolimus

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

действующее вещество: пимекролимус;

1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Крем для наружного применения

Белый или почти белый гомогенный крем.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лечение пациентов в возрасте от 3 месяцев и старше с легким и умеренным atopическим дерматитом, если лечение местными кортикостероидами нежелательно 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 неподходящим.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Элидел должен назначаться врачами, имеющими опыт диагностики и лечения atopического дерматита.

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

Лечение следует начинать при появлении первых признаков и симптомов atopического дерматита. Элидел следует наносить только на участки, пораженные atopическим дерматитом. Пимекролимус следует использовать в течение наименьшего времени во время обострения болезни. Пациент или лицо, которое осуществляет за ним уход, должны прекратить применение пимекролимуса при исчезновении симптомов. Лечение должно быть периодическим, краткосрочным и непродолжительным.

Если после 6 недель не будет наблюдаться улучшение, или в случае ухудшения состояния, лечение следует прекратить. При этом необходимо повторно оценить диагноз atopического дерматита и продумать дальнейшие терапевтические мероприятия.

Взрослые

Тонкий слой Элидела нужно наносить на пораженную кожу два раза в день и легкими движениями полностью втирать в кожу. Каждый из пораженных участков следует обрабатывать пимекролимусом до исчезновения признаков и симптомов заболевания, после чего лечение следует прекратить.

Элидел можно применять на всех участках кожи, включая голову, лицо, шею и интертригинозные участки (участки паховых складок и гениталий), кроме слизистых оболочек. Элидел не следует применять в местах под тугими повязками (см. раздел «Особые указания и меры

предосторожности при применении»).

При долговременной 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 два раза в день. Смягчающие средства можно наносить сразу после применения Элидела.

Дети

Для младенцев (3-23 месяца), детей (2-11 лет) и подростков (12-17 лет) способ применения и дозы такие же, что и для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 лет и старше случаи атопического дерматита (экземы) наблюдаются редко. Клинические исследования по изучению Элидела не включали достаточное количество пациентов данной возрастной категории, чтобы определить, отличается ли их ответ на лечение от ответа младших пациентов.

Способ применения

Элидел следует наносить тонким слоем на пораженные участки два раза в день.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к пимекролимусу, другим макролактамам или другим компонентам препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пимекролимус не рекомендуют использовать у пациентов с наследственным или приобретенным иммунодефицитом, или у пациентов, которые получают лечение иммуносупрессивными препаратами.

Долговременное влияние на местный иммунный ответ кожи и на частоту возникновения злокачественных заболеваний кожи неизвестно. Пимекролимус не следует наносить на потенциально злокачественные поражения или участки кожи, пораженные предопухолевыми заболеваниями.

Пимекролимус не следует применять на участках кожи, пораженных острыми вирусными инфекциями (простой герпес, ветрянка).

Эффективность и безопасность Элидела не оценивались при лечении клинически инфицированных атопических дерматитов. Перед началом лечения Элиделом участки, пораженные инфекцией, должны быть вылечены.

Поскольку пациенты с атопическим дерматитом склонны к поверхностным кожным инфекциям, включая герпетическую экзему (герпетиформная экзема Капоши), лечение пимекролимусом может повышать риск инфицирования вирусом простого герпеса или возникновения герпетиформной экземы, которая проявляется стремительным распространением везикул и эрозивных поражений. В случае присутствия простого герпеса лечение пимекролимусом в местах инфицирования следует прекратить в местах инфицирования до исчезновения вирусной инфекции.

Пациенты с атопическим дерматитом тяжелой степени имеют повышенный риск возникновения бактериальных кожных инфекций (импетиго) во время лечения пимекролимусом.

Использование Элидела может вызывать незначительные транзиторные реакции в месте нанесения, такие как ощущение теплоты и/или жжения (см раздел «Нежелательные реакции»). Если реакции в месте нанесения препарата слишком выражены, соотношение пользы-риска лечения должно быть заново оценено.

Следует избегать контакта препарата с глазами и слизистыми оболочками. Если препарат случайно попал на эти участки, его нужно тщательным образом вытереть и/или смыть водой.

Врач должен порекомендовать пациенту соответствующие меры защиты от солнечного об-

лучения, такие как ограничение пребывания на солнце, использование средств защиты и покрытие кожи соответствующей одеждой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Элидел содержит активное вещество пимекролимус, ингибитор кальциневрина. У пациентов после трансплантации и длительного системного применения иммуносупрессоров системное применение ингибиторов кальциневрина связано с повышенным риском возникновения лимфом и злокачественных заболеваний кожи.

Сообщалось также о случаях возникновения злокачественных заболеваний, в т.ч. кожных и других форм лимфом и злокачественных опухолей кожи у пациентов, которые использовали крем с пимекролимусом (см раздел «Нежелательные реакции»). Однако у пациентов с атопическим дерматитом, которых лечили Элиделом, не обнаружено значительного системного уровня пимекролимуса.

При клинических исследованиях Элидела 10 мг/г, крем, отмечено (14 из 1544) (0,9%) случаев лимфаденопатии. Обычно они были связаны с инфекциями и исчезали при соответствующей терапии антибиотиками. Из этих 14 случаев большинство имели понятную этиологию или исчезали сами по себе. Поэтому при появлении лимфаденопатии у пациентов, которые применяли Элидел, 10 мг/г, крем, следует выяснить этиологию данного процесса. При отсутствии очевидной этиологии лимфаденопатии или при появлении острого инфекционного мононуклеоза лечение данным препаратом следует прекратить. Необходим мониторинг пациентов с возникшей лимфаденопатией с целью подтверждения ее исчезновения.

Группы пациентов с потенциально высоким риском системной экспозиции лекарственного препарата.

Исследования применения Элидела не проводили у пациентов с синдромом Нетертона. Из-за возможности высокой системной абсорбции пимекролимуса применение Элидела у пациентов с синдромом Нетертона не рекомендуется.

Поскольку безопасность применения Элидела у пациентов с эритродермией не оценивалась, применение Элидела в этой группе пациентов не рекомендовано.

Использование Элидела не изучалось у пациентов с окклюзионными повязками. Не рекомендуется применять препарат под окклюзионную повязку.

У пациентов с острыми воспалительными процессами кожи и/или ее повреждением системная концентрация может быть выше.

Элидел содержит цетиловый и стеариловый спирты, которые могут повлечь местные кожные реакции (например, контактный дерматит) и бензиловый спирт, который может вызывать аллергические реакции и незначительное местное раздражение. Элидел также содержит пропиленгликоль (Е 1520), который может вызывать раздражение кожи.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Возможные взаимодействия пимекролимуса с другими лекарственными средствами систематически не оценивались. Пимекролимус метаболизируется исключительно CYP 450 3A4. Учитывая низкий уровень абсорбции препарата, взаимодействие пимекролимуса с препаратами, которые применяются системно, является маловероятным (см раздел «Фармакокинетические свойства»).

Эти данные указывают на то, что пимекролимус может использоваться одновременно с антибиотиками, антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами (пероральными, назальными или ингаляционными).

Учитывая минимальную абсорбцию Элидела, системное взаимодействие при вакцинации является маловероятным. Поэтому у пациентов с распространенными или диссеминированными формами заболевания вакцинацию рекомендуют проводить во время периодов, когда препарат не применяют.

Нанесение пимекролимуса на участки кожи с местной реакцией после вакцинации, не изуча-

лось и, таким образом, не рекомендуется. В 5-летнем исследовании у младенцев в возрасте от 3 месяцев до года с атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести, получавших лечение кремом Элидел или местными кортикостероидами, было продемонстрировано формирование нормального иммунного ответа и развитие эффективной иммунизации к вакцинным антигенам (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Нет данных относительно одновременного применения иммуносупрессивных препаратов, которые назначают при атопической экземе, таких как ультрафиолетовое излучение спектра В и А, PUVA-терапия (псорален и ультрафиолетовое облучение спектра А), азатиоприн и циклоспорин А.

Пимекролимус не обладает фотоканцерогенным потенциалом по отношению к животным (см. раздел «Данные доклинической безопасности»). Однако, поскольку влияние избыточного воздействия ультрафиолетового излучения на кожу, включая солярий или терапию ультрафиолетовым излучением спектра В и А и PUVA-терапию, на человека не известно, следует избегать избыточного облучения кожи ультрафиолетовыми лучами во время лечения пимекролимусом.

Наблюдались редкие случаи покраснения, сыпи, ощущение жжения, зуд или отек сразу после употребления алкоголя у пациентов, которые использовали крем с пимекролимусом (см. раздел «Нежелательные реакции»).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нет соответствующих данных о применении пимекролимуса беременным женщинам. Исследования на животных при кожном применении не показали прямое или опосредованное негативное воздействие на эмбриональное/внутриутробное развитие плода. Исследования на животных при пероральном применении показали репродуктивную токсичность (см. раздел «Данные доклинической безопасности»).

Из-за минимального уровня абсорбции при местном применении пимекролимуса (см. раздел «Фармакокинетические свойства») возможный риск для человека считают ограниченным. Однако пимекролимус не следует применять в период беременности.

Лактация

Исследования на животных об экскреции в грудное молоко пимекролимуса после местного применения не проводились, и использование Элидела у женщин в период лактации не изучалось. Неизвестно, выделяется ли пимекролимус в грудное молоко после местного применения.

Однако основываясь на данных о минимальном уровне постоянной абсорбции пимекролимуса после местного применения Элидела (см. раздел «Фармакокинетические свойства») потенциальный риск для человека считается ограниченным. Пимекролимус с осторожностью назначают в период лактации.

Кормящие матери могут использовать Элидел, однако не должны его применять в области груди во избежание случайного попадания препарата в ротовую полость младенцев.

Фертильность

Нет клинических данных о влиянии пимекролимуса на репродуктивную способность у мужчин или женщин (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Элидел не оказывает воздействие на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее распространенными нежелательными явлениями являются реакции в месте нане-

9079 - 2021



сения, о которых сообщается приблизительно в 19% случаев среди пациентов, которые использовали Элидел, и в 16% случаев среди пациентов контрольных групп. Обычно данные реакции, возникшие в начале лечения, имели легкую/умеренную степень тяжести и были не продолжительными.

Во время клинических исследований с использованием крема пимекролимус 1% и из спонтанных сообщений наблюдались следующие нежелательные реакции с частотой, указанной ниже.

Нежелательные реакции градируют по частоте возникновения; наиболее часто встречающиеся указывают первыми, используя следующий порядок: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); частота неизвестна (не может быть установлена из доступных данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:	
Нечасто	контагиозный моллюск
Нарушения со стороны иммунной системы:	
Очень редко	анафилактические реакции, включая острые формы
Нарушения со стороны обмена веществ и питания:	
Редко	непереносимость алкоголя (в большинстве случаев ощущение приливов крови, сыпь, жжение, зуд или отек, возникающие сразу после приема алкоголя)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	кожные инфекции (фолликулит)
Нечасто	фурункул, импетиго, простой герпес, опоясывающий герпес, герпетический дерматит (eczema herpeticum), папилломы кожи и ухудшение состояния, реакции в месте нанесения
Редко	аллергические реакции (например, сыпь, зуд, ангионевротический отек), изменение цвета кожи (например, гипопигментация, гиперпигментация).
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто	ощущение жжения в месте нанесения крема
Часто	реакции в месте нанесения (раздражение, сыпь, эритема)
Нечасто	реакции в месте нанесения (сыпь, боль, парестезия, шелушение, сухость, отек)

Данные, полученные в постмаркетинговом периоде: сообщалось также о случаях возникновения злокачественных заболеваний, в т.ч. кожных и других форм лимфом и злокачественных опухолей кожи у пациентов, которые использовали крем с пимекролимусом (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Сообщалось о случаях лимфаденопатии в период постмаркетингового использования и в ходе клинических исследований; однако причинно-следственная связь с лечением пимекролимусом не установлена.

Дети

База данных по клинической безопасности у детей в возрасте от 3 месяцев и старше, получавших лечение пимекролимусом 1% крем, обширна и содержит данные по долгосрочной безопасности за период до 5 лет. Профили безопасности у младенцев, детей и подростков были сопоставимы по характеру и частоте наблюдаемых нежелательных реакций. Наиболее распространенными наблюдаемыми нежелательными реакциями были местные реакции в месте нанесения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Случаи передозировки при применении препарата не наблюдались.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие дерматологические средства. Средства для лечения дерматита, за исключением кортикостероидов.

Код АТХ: D11 AH02

Механизм действия

Пимекролимус является липофильным производным макролактама аскомицина с противовоспалительным действием, и селективным ингибитором образования и высвобождения провоспалительных цитокинов.

Пимекролимус в значительной степени специфично связывается с макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин. Как следствие этого, он ингибирует синтез провоспалительных цитокинов Т-клетках.

Фармакодинамические эффекты

На экспериментальных моделях кожного воспаления была продемонстрирована высокая противовоспалительная активность пимекролимуса после его наружного и системного применения.

При местном применении на экспериментальных моделях (свиньи) аллергического контактного дерматита (АКД) пимекролимус сопоставим по эффективности с высокоактивными кортикостероидами.

В отличие от кортикостероидов пимекролимус не вызывает атрофию кожи у свиней и не оказывает влияния на клетки Лангерганса мышей.

Пимекролимус не влияет ни на первичный иммунный ответ, ни на лимфоузлы мышей с аллергическим контактным дерматитом (АКД). При наружном применении пимекролимус проникает в человеческую кожу так же, как в нее проникают кортикостероиды, но происходит это в значительно меньшей степени, что указывает на очень незначительный потенциал для системной абсорбции.

Подводя итог, можно сказать, что для пимекролимуса характерно селективное фармакологическое воздействие на кожу, отличное от воздействия глюкокортикоидов.

Клиническая эффективность и безопасность

Производилась оценка профиля эффективности и безопасности Элидела по результатам исследований этапов II и III, которые проводились более чем на 2000 пациентов, младенцы (≥ 3

месяцев), дети, подростки и взрослые. Более 1500 из их числа получали лечение Элиделом и более 500 пациентов получали контрольное лечение, т.е. либо плацебо (вспомогательные компоненты Элидела) и/или местными кортикостероидами.

Краткосрочное лечение (лечение острой формы):

Дети и подростки: два 6-недельных плацебоконтролируемых исследования были проведены в целом на 403 детях в возрасте от 2 до 17 лет. Пациенты получали лечение Элиделом, крем наносился ежедневно, дважды в день.

Данные двух исследований объединялись.

Младенцы: Проводилось похожее 6-недельное исследование на 186 пациентах в возрасте от 3 до 23 месяцев.

По результатам трех 6-недельных исследований эффективность в конечной точке составила:

Конечная точка	Критерии	Дети и подростки			Младенцы		
		Элидел (N=267)	Плацебо (N=136)	р-значение	Элидел (N=123)	Плацебо (N=63)	р-значение
IGA*	Без симптомов или почти без симптомов ¹⁾	34,8 %	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Улучшение ²⁾	59,9 %	33%	Не выполнено	68%	40%	Не выполнено
Зуд	Отсутствует или умеренный	56,6 %	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI ⁰	Всего (среднее значение % изменение) ³⁾	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ⁰	Голова/шея (среднее значение % изменение) ³⁾	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigator Global Assessment (Общая оценка контролирующего врача).

⁰ Eczema Area Severity Index (EASI) – индекс для интенсивности и размеров атопической экземы: средние значения % изменения в клинических симптомах (эритема, инфильтрация, шелушение, лихенификация) и соответствующих поверхностей тела

¹⁾ р- значения с учетом СМН критерия, стратифицированного по центрам исследования (критерий Кохрана-Мантеля-Гензеля)

²⁾ улучшение = более низкое IGA-значение по сравнению с начальным значением

³⁾ р-значение основывается на модели ANCOVA EASI в 43-ий день (конечная точка), место проведения испытаний и лечение учитывались как факторы, начальное состояние (1-ый день) EASI как ковариантное

Существенное улучшение состояния при зуде наблюдалось у 44% детей и подростков в те-

чение первой недели лечения и у 70% детей младшей возрастной группы.

Взрослые: При краткосрочном лечении (3 недели) взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой степени эффективность Элидела была ниже, чем эффективность 0,1 % бетаметазона-17-валерата.

Длительное лечение

Два двойных слепых исследования, касающихся длительного лечения атопического дерматита проводились с участием 713 детей и подростков (2-17 лет) и 251 ребенка младшего возраста (3-23 месяца). Оценивалось применение Элидела в качестве основной терапии.

Элидел начинали применять при первых проявлениях зуда и покраснения, чтобы устранить связанные с атопическим дерматитом обострения экземы. Лишь при тяжелом обострении экземы, которое было трудно держать под контролем только с помощью Элидела, начинали лечение местными кортикостероидами умеренного потенциала действия. Как только начинали терапию кортикостероидами, терапию Элиделом прекращали. Чтобы поддерживать на должном уровне исследование, контрольная группа получала плацебо (вспомогательные вещества крема Элидел).

Эти оба исследования показали существенное снижение количества обострений заболевания ($p < 0,001$) при его лечении пимекролимусом 1% кремом; лечение пимекролимусом 1% кремом показало, кроме того, лучшую эффективность при всех вторичных целевых параметрах (индекс интенсивности и размеры экземы, общая оценка контролирующего врача, оценка пациентов); зуд становился контролируемым в течение 1 недели при лечении пимекролимусом 1% кремом. У значительного числа пациентов, которые лечились пимекролимусом 1% кремом, в течение 6 месяцев [дети (61 % с Элиделом по сравнению с 34% в контрольной группе), дети младшей возрастной группы (70% с Элиделом по сравнению с 33% в контрольной группе)] или в течение 12 месяцев [дети (51 % с Элиделом по сравнению с 28 % в контрольной группе), дети младшей возрастной группы (57% с Элиделом по сравнению с 28% в контрольной группе)] заболевание протекало без обострений.

Элидел снижает расход местных кортикостероидов: большому количеству пациентов, которые лечились пимекролимусом 1% кремом, в течение 12 месяцев не требовались кортикостероиды [дети (57 % с Элиделом по сравнению с 32% в контрольной группе), дети младшей возрастной группы (64% с Элиделом по сравнению с 35% в контрольной группе)]. Эффективность пимекролимуса 1% крема оставалась без изменений в течение всего времени лечения.

Проводилось 6-месячное рандомизированное двойное слепое в параллельных группах исследование с участием 192 взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой формы. Местные лекарственные средства с содержанием кортикостероидов наносились пациентами в течение $14,2 \pm 24,2$ % дней в течение 24-недельного курса лечения в группе Элидела и в течение $37,2 \pm 34,6$ % дней в контрольной группе ($p < 0,001$). Всего у 50,0 % пациентов, которых лечили пимекролимусом 1% кремом, больше не было обострений заболевания, в контрольной группе такие пациенты составили 24,0%.

Чтобы сравнить эффект от применения Элидела с эффектом от применения 0,1% триамцинолон ацетонид крема (при применении на туловище и на конечностях) и 1% гидрокортизон ацетат крема (при применении на лице, на шее и на интертригинозных участках) проводилось годичное двойное слепое исследование у взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой формы. Как пимекролимус 1% крем, так и местные кортикостероиды, применялись без ограничений. Половина пациентов в контрольной группе получала местные кортикостероиды в течение более чем 95% времени исследования. При длительной терапии (52 недели) взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой формы пимекролимус 1% крем показал низкую эффективность по сравнению с 0,1% триамцинолон ацетонид

кремом (при применении на туловище и на конечностях) и по сравнению с 1% гидрокортизон ацетат кремом (при применении на лице, на шее и на интертригинозных участках).

Долгосрочная безопасность

В 5-летнем открытом рандомизированном активно-контролируемом исследовании приняли участие 2418 младенцев в возрасте от 3 месяцев до года с легкой и средней степенью тяжести атопического дерматита (АД). Первичной целью было сравнение безопасности путем оценки нежелательных явлений (НЯ), а также влияния лечения на развивающуюся иммунную систему и скорость роста. Младенцы были рандомизированы в группы, получающие лечение Элидел ($n = 1\,205$; с краткосрочным использованием кортикостероидов для местного применения при вспышках заболевания) или группу, получающую низко/среднедействующие кортикостероиды для местного применения (TCS; $n = 1\,213$). Элидел хорошо переносился пациентами с легкой и умеренной степенью АД, возраст которых на момент начала исследования составлял от 3 до 12 месяцев. Профиль и частота нежелательных явлений были похожими в двух группах лечения. Не было отмечено ухудшения системного иммунного ответа, и у пациентов с АД, получавших пимекролимус 1% крем и у пациентов, получавших кортикостероиды для местного применения, также наблюдалось нормальное созревание иммунного ответа и эффективная иммунизация к вакцинным антигенам. Очевидной разницы в скорости роста не было.

Специальные исследования

Исследования переносимости показали, что Элиделу не характерны ни контактный сенсibilизационный, ни фототоксичный, ни фотосенсibilизационный потенциал, а так же какое-либо кумулятивное раздражение.

Исследовался атропогенный потенциал Элидела на людях. Эффект от применения Элидела сравнивался с эффектом от применения средних и сильных местных стероидов (0,1% - бетаметазон-17-валерат - крем, 0,1% триамцинолон ацетонид крем) у 16 здоровых добровольцев в течение более чем 4 недель. Оба местных кортикостероида вызывали значительное уменьшение толщины кожи, измеряли с помощью эхографии, в сравнении с пимекролимусом 1% кремом и плацебо, которые не вызывали никакого уменьшения толщины кожи.

Дети

Результаты соответствующих исследований у младенцев, детей и взрослых приведены в данном разделе выше.

5.2. Фармакокинетические свойства

Результаты исследований на людях

Абсорбция у взрослых

Системное воздействие пимекролимуса определяли у 12 взрослых пациентов с атопическим дерматитом, которые получали лечение Элиделом дважды в день в течение 3 недель. Поврежденная площадь поверхности тела составила 15–59%. В 77,5% наблюдений концентрация пимекролимуса в крови была ниже 0,5 нг/мл, а в 99,8% — ниже 1 нг/мл. Максимальное значение концентрации пимекролимуса в крови, зарегистрированное у 1 пациента, составило 1,4 нг/мл.

У 98% из 40 взрослых больных с исходным повреждением 14–62% площади поверхности тела после 1 года лечения препаратом Элидел концентрации пимекролимуса в крови оставались ниже 0,5 нг/мл. Максимальная концентрация, составившая 0,8 нг/мл, была зарегистрирована после 6 недель лечения только у 2 пациентов. Ни у одного из пациентов не было отмечено нарастания концентрации на протяжении 12 месяцев лечения.

У 8 пациентов с содержанием пимекролимуса в крови выше минимальной определяемой концентрации значение ACU_{0-12 ч} составляло 2,5–11,4 нг/мл.

Абсорбция у младенцев, детей и подростков

Системная экспозиция пимекролимуса была исследована у 58 педиатрических пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет, из них 41 пациент был младше 2 лет. Пораженная площадь поверхности тела варьировалась от 10 до 92%. Эти дети получали лечение препаратом Элидел дважды в день в течение 3 недель. Пять (8,6 %) из 58 пациентов получали лечение в течение 1 года по мере необходимости, причем 2 пациента были в возрасте от ≥ 3 до ≤ 6 месяцев, а 3 пациента - в возрасте от > 6 до ≤ 12 месяцев.

Концентрация пимекролимуса в крови была неизменно низкой независимо от степени поражения и продолжительности терапии. Они находились в диапазоне, аналогичном измеренным у взрослых пациентов.

Концентрации пимекролимуса в крови были ниже 0,5 нг/мл примерно у 67% пациентов и 93% всех проб были ниже 2 нг/мл у младенцев и детей (в возрасте от 3 до 23 месяцев).

В возрастной группе от ≥ 3 до ≤ 6 месяцев в 31% образцов крови концентрация пимекролимуса была ниже 0,5 нг/мл, а в 90% - ниже 2,0 нг/мл, при этом самая высокая концентрация в крови составила 4,14 нг/мл, полученная от образца одного пациента, который предположительно был загрязнен во время венепункции.

В возрастной группе от > 6 до ≤ 12 месяцев в 66% образцов крови концентрация пимекролимуса была ниже 0,5 нг/мл и в 90% - ниже 2,0 нг/мл, при этом самая высокая концентрация в крови составила 2,6 нг/мл в одном образце.

У детей в возрасте от 12 до 24 месяцев 80% образцов крови имели концентрацию пимекролимуса ниже 0,5 нг/мл и 97% - ниже 2,0 нг/мл. Максимальная концентрация пимекролимуса в этой возрастной группе составила 2,0 нг/мл в одном образце.

У 5 детей, получавших лечение в течение 1 года, 2 из которых в возрасте от ≥ 3 до ≤ 6 месяцев и 3 в возрасте от > 6 до ≤ 12 месяцев, концентрации в крови были постоянно низкими, с максимальной концентрацией в крови 1,94 нг/мл в одном образце пациента в возрасте от ≥ 3 до ≤ 6 месяцев. Ни у одного пациента в течение 12 месяцев лечения не наблюдалось увеличения концентрации в крови с течением времени.

У 68% детей и подростков (от 2 до 14 лет) концентрации пимекролимуса в крови были ниже 0,5 нг/мл, а в 99% всех образцов - ниже 2 нг/мл; самая высокая концентрация в крови, измеренная у одного пациента, составила 2,0 нг/мл.

У 8 педиатрических пациентов в возрасте 2-14 лет AUC (0-12 ч) колебалась от 5,4 до 18,8 нг ч/мл. Диапазоны AUC, наблюдаемые у пациентов с исходным уровнем поражения ППТ $< 40\%$, были сопоставимы с таковыми у пациентов с поражением $\geq 40\%$ ППТ.

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

Распределение

Из-за селективного воздействия пимекролимуса на кожу, его концентрация в крови после наружного применения очень низкая. Определение параметров метаболизма пимекролимуса после наружного применения не представляется возможным.

В исследованиях *in vitro* связывание пимекролимуса с белками плазмы составило 99,6%. В основном пимекролимус связывается с различными липопротеинами.

Метаболизм

После однократного перорального приема дозы пимекролимуса, помеченного радиоизотопами, здоровыми пациентами, пимекролимус в неизменном виде являлся основным связанным компонентом в крови, также были обнаружены многочисленные незначительные метаболиты с умеренной полярностью, зависящие от продуктов О-деметилирования и оксигенирования. В исследованиях *in vitro* не наблюдался метаболит пимекролимуса в коже человека.

Выведение

Связанная с активными веществами радиоактивность выводилась в основном с калом (78,4%), и лишь небольшая часть (2,5%) выводилась с мочой. Общее среднее выведение составило 80,9%. Исходное соединение не было обнаружено в моче, и менее 1% радиоактивности в кале приходилось на пимекролимус в неизменном виде.

5.3. Данные доклинической безопасности

Рутинные исследования токсичности многократных доз, репродуктивной токсичности и канцерогенности при пероральном приеме выявили данные эффекты только при таком воздействии, которое во много раз превышало клинически значимое воздействие на людей, и поэтому данные исследования имеют незначительное клиническое значение. Пимекролимус не обладает генотоксическим, антигенным, фототоксическим, фотоаллергенным или фотоканцерогенным потенциалом. Исследования эмбрионального/фетального развития крыс и кроликов при накожном применении, а также исследования канцерогенности у мышей и крыс имели отрицательные результаты.

Биодоступность пимекролимуса у мини-свинок после однократного местного нанесения препарата (на 22 часа под полуюклюзивную повязку) составила 0,03%. Количество материала, связанного с активным веществом в коже в месте нанесения (почти исключительно неизмененный пимекролимус) оставалось практически постоянным в течение 10 дней.

Влияние на репродуктивные органы и измененные функции половых гормонов были замечены у самцов и самок крыс в исследовании токсичности многократного применения препарата после перорального введения 10 или 40 мг/кг/сутки (соответствует 20-60-кратному значению максимального количества для человека после наружного применения). Это подтверждают результаты исследования фертильности. Доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемого нежелательного эффекта (NOAEL), то есть доза, при которой не наблюдалось отрицательного воздействия на фертильность самок, составляла 10 мг/кг/день (что соответствует 20-кратному максимального количества для человека после нанесения на кожу). В исследованиях эмбриотоксичности на кроликах после перорального введения 20 мг/кг/день (что соответствует 7-кратному максимальному количеству для человека после кожного нанесения) наблюдалась более высокая скорость резорбции в комбинации с более высокой токсичностью для матери; однако среднее количество живых плодов в помете осталось неизменным.

В ходе исследований токсичности при приеме перорально, которые проводились свыше 39 недель на обезьянах, наблюдалось зависимое от дозы увеличение частоты появления новых лимфом при любых дозах. После прерывания лечения у отдельных животных наблюдалось улучшение и/или по меньшей мере частичная обратимость этого эффекта. Так как невозможно указать NOAEL, то невозможно также указать дистанцию безопасности между карциногенной концентрацией у обезьян и воздействием на пациентов. Системное воздействие в 15 мг/кг/сутки (LOAEL (наименьшая доза, вызывающая нежелательные реакции)) было в 31 раз выше самого высокого воздействия, которое наблюдалось у людей (дети). Риск для людей нельзя исключить полностью, так как неизвестен потенциал локального подавления иммунитета при длительном лечении пимекролимусом.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия гидроксид
кислота лимонная безводная
спирт бензиловый
натрия цетостеарилсульфат
моно- и диглицериды
спирт цетиловый



спирт стеариловый
пропиленгликоль
спирт олеиловый
триглицериды средней цепи
вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности

2 года.

После открытия тубы препарат следует использовать в течение 12 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C, не замораживать.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Крем 1% 15 г в алюминиевой тубе № 1 с полипропиленовой закручивающейся крышкой. Тубу вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Никаких специальных требований нет.

6.7. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

МЕДА Фарма ГмбХ энд Ко. КГ., Бенцштрассе 1, 61352 Бад Хомбург, Германия
(MEDA Pharma GmbH & Co. KG., Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg, Germany)