

### 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

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Benzylalkohol und 50 mg Propylenglycol (E 1520) pro Gramm 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 einem Alter von 3 Monaten mit leichtem oder mittelschwerem atopischem Ekzem, 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

Die Behandlung mit Elidel sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des atopischen Ekzems 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 sollte begonnen werden, sobald die ersten Anzeichen und Symptome eines atopischen Ekzems auftreten. Elidel sollte nur auf betroffene Bereiche mit atopischem Ekzem aufgetragen werden. Während eines Krankheitsschubs sollte die Behandlungsperiode mit Pimecrolimus so kurz wie möglich sein. Der Patient oder der behandelnde Arzt sollte die Anwendung von Pimecrolimus beenden, sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung sollte intermittierend, kurzzeitig und nicht kontinuierlich erfolgen.

Ist nach 6 Wochen keine Besserung zu erkennen oder tritt eine Exazerbation ein, sollte die Behandlung beendet werden. Die Diagnose „atopisches Ekzem“ sollte 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 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.

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

Zur Langzeittherapie des atopischen Ekzems sollte die Behandlung mit Elidel unmittelbar nach Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome des atopischen Ekzems beginnen, um den Ausbruch akuter Ekzemschübe zu verhindern. Elidel sollte zweimal täglich angewendet werden.

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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 ein atopisches 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 anders auf die Behandlung ansprechen.

#### Art der Anwendung

Elidel sollte 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 soll 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 sollte nicht auf potenziell maligne oder prä-maligne Hautläsionen aufgetragen werden.

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

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

Patienten mit atopischem Ekzem sind anfällig gegenüber oberflächlichen Hautinfektionen wie Eczema herpeticum (Kaposi's varicelliforme 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 sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung mit Pimecrolimus nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist.

Bei Patienten mit schwerem atopischem Ekzem kann das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Pimecrolimus erhöht sein.

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

Der Kontakt mit Augen und Schleimhäuten sollte vermieden werden. Bei versehentlicher Anwendung an diesen Bereichen sollte 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 atopischem Ekzem unter der Behandlung mit Elidel keine signifikanten systemischen Pimecrolimus-Spiegel nachgewiesen.

In klinischen Prüfungen wurden unter der Anwendung von Elidel 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 erhalten und eine Lymphadenopathie entwickeln, muss die Ätiologie der Lymphadenopathie abgeklärt werden. Falls eine klare Ätiologie für die Lymphadenopathie fehlt oder falls ein Pfeiffer-Drüsenfieber besteht, sollte die Behandlung mit Pimecrolimus nicht fortgeführt 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 des Wirkstoffs 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 Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen können, sowie Benzylalkohol, das allergische Reaktionen und leichte lokale Reizungen hervorrufen kann und Propylenglycol (E 1520), das Hautirritationen hervorrufen 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. In einer fünfjährigen Studie mit Kleinkindern, die zu Beginn der Studie im Alter von 3–11 Monaten waren, mit leichtem bis mittelschwerem atopischem Ekzem, die mit Elidel oder topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, zeigte sich eine normale Entwicklung der Immunantwort und es entwickelte sich eine wirksame Immunisierung gegen Vakzinantigene (siehe Abschnitt 5.1).

Solange lokale Impfreaktionen bestehen, wird die Anwendung von Pimecrolimus an diesen Impfstellen nicht empfohlen, da hierzu keine Untersuchungen vorliegen.

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

Pimecrolimus zeigt bei Tieren kein photokarzinogenes Potenzial (siehe Abschnitt 5.3). Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten 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 der Einnahme 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 wird jedoch das potenzielle Risiko beim Menschen als gering angesehen (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch sollte 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 wird jedoch das potenzielle Risiko beim Menschen als gering angesehen (siehe Abschnitt 5.2). Dennoch sollten stillende Frauen Pimecrolimus 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

Zu Auswirkungen 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 am Anwendungsort, 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 genannten Nebenwirkungen wurden mit den aufgeführten Häufigkeiten in klinischen Studien mit Pimecrolimus 10 mg/g Creme sowie nach Markteinführung berichtet.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

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

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 Unterhautgewebes	
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 und Erytheme)
Gelegentlich	Reaktionen an der Applikationsstelle (Hautausschlag, Schmerz, Parästhesie, Schuppenbildung der Haut, Austrocknung, Ödeme)

von Lymphadenopathie berichtet; ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung mit Pimecrolimus konnte nicht festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche**

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. Das Sicherheitsprofil bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen war vergleichbar bezüglich Art und Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen. Die 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

**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, excl. Corticosteroide, ATC-Code: D11AH02

**Wirkmechanismus**

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolaktam-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 kalziumabhängige 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 (ACD) 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 Profil auf, was sich von dem der Kortikosteroide unterscheidet.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

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

**Kurzzeit/Akut-Behandlung:**

**Kinder und Jugendliche:**

Zwei placebokontrollierte 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.

**Säuglinge/Kleinkinder:**

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

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

Siehe Tabelle

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 mittlerem bis schwerem atopischen Ekzem war die Wirksamkeit von Elidel geringer als 0,1 % Betamethason-17-valerat.

**Langzeitbehandlung**

Zwei doppelblinde Studien zum Langzeit-Management der atopischen Dermatitis wurden an 713 Kindern und Jugendlichen (2–17 Jahre) und 251 Säuglingen/Kleinkindern (3–23 Monate) durchgeführt. Untersucht wurde der Einsatz von Elidel als pharmakologisch wirksame 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 starken Ekzemschüben begonnen wurde, wurde die Behandlung unterbrochen. Die Kontrollgruppe erhielt die Elidel-Cremegrundlage, um die Verblindung der Studie aufrecht zu erhalten.

Beide Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Krankheitsschübe (p < 0,001) bei Behandlung mit Pimecrolimus 10 mg/g Creme; die Behandlung mit Pimecrolimus 10 mg/g 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 10 mg/g Creme innerhalb einer Woche unter Kontrolle. Eine größere Zahl von Patienten, die mit Pimecrolimus 10 mg/g 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

Endpunkt	Kriterien	Kinder und Jugendliche			Kleinkinder		
		Elidel (N = 267)	Vehikel (N = 136)	p-Wert	Elidel (N = 123)	Vehikel (N = 63)	p-Wert
IGA*	Symptomlos oder fast symptomlos <sup>1</sup>	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Verbesserung <sup>2</sup>	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°	Insgesamt (durchschnittliche Veränderung in %)³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI°	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 (Erytheme, Infiltration, Exkoriation, Lichenifikation) und der betroffenen Körperoberfläche  
 1: p-Wert auf der Basis eines CMH-Tests nach Zentren stratifiziert (Cocheran/Mantel/Haenszel-Test)  
 2: Verbesserung = Niedrigerer IGA-Wert als zu Studienbeginn  
 3: p-Wert basiert auf ANCOVA-Modell von EASI am Tag 43 (Endpunkt), Studienort und Behandlung wurden als Faktoren mit einbezogen und der Anfangszustand (Tag 1) EASI als Kovariante

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 10 mg/g 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 10 mg/g Creme blieb über die gesamte Behandlungszeit unverändert.

Eine in Parallelgruppen mit gleichem Design randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie wurde über 6 Monate an 192 Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem durchgeführt. Topische Kortikosteroid-Arzneimittel 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 10 mg/g 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 über ein Jahr eine doppelblinde Studie an Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischem Ekzem durchgeführt. Sowohl Pimecrolimus 10 mg/g 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 atopischem Ekzem wies Pimecrolimus 10 mg/g 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, unverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie wurde an 2.418 Kleinkindern mit atopischem Ekzem (atopische Dermatitis, AD) durchgeführt, die zu Studienbeginn 3–11 Monate alt waren. 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 ( $n = 1.205$ ); kurzzeitig mit topischen Kortikosteroiden (TCS) bei Ausbrüchen) oder schwache/mittelstarke TCS ( $n = 1.213$ ) erhielten.

Elidel wurde von Probanden mit leichter bis mittelschwerer AD, die zu Beginn der Studie 3–11 Monate alt waren, gut vertragen. Nebenwirkungsprofil und -häufigkeit waren ähnlich in beiden Behandlungsgruppen. Es wurden keine Beeinträchtigungen bei systemischen Immunbewertungen festgestellt und

Probanden mit AD, die mit Pimecrolimus 10 mg/g Creme oder TCS behandelt wurden, zeigten eine normale Reifung der Immunantwort und entwickelten eine wirksame Immunisierung gegen Vakzinantigene. Es gab keine sichtbaren Unterschiede bei 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 (Betametasolon-17-valerat 0,1 % Creme, Triamcinolonacetonid 0,1 % Creme) und Cremegrundlage an sechzehn gesunden Freiwilligen über 4 Wochen untersucht. Beide topischen Kortikosteroide bewirkten eine signifikante Reduktion der Hautdicke (gemessen mit Echographie). Elidel und die Grundlage hingegen riefen keine Verringerung der Hautdicke hervor.

### Kinder und Jugendliche

Die Ergebnisse klinischer Studien an Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen 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 quantifizierbar war, lag die  $AUC_{(0-12\text{ h})}$  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 alte waren. Die betroffene Körperoberfläche variierte zwischen 10–92 %. Diese Kinder wurden über 3 Wochen zweimal täglich mit Elidel behandelt. 5 (8,6 %) der 58 Patienten wurden ein Jahr lang nach Bedarf weiterbehandelt, wobei 2 Patienten  $\geq 3$  bis

$\leq 6$  Monate alt waren und 3 Patienten  $> 6$  bis  $\leq 12$  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.

Ca. 67 % der Pimecrolimus-Blutspiegel waren niedriger als 0,5 ng/ml, und 93 % aller Proben lagen unter 2 ng/ml bei Kleinkindern (im Alter von 3 bis 23 Monaten).

In der Altersgruppe  $\geq 3$  bis  $\leq 6$  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  $> 6$  bis  $\leq 12$  Monate lagen bei 66 % der Blutproben die Pimecrolimus-Blutspiegel 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.

In der Altersgruppe  $> 12$  bis  $< 24$  Monate lagen bei 80 % der Blutproben die Pimecrolimus-Blutspiegel unter 0,5 ng/ml und bei 97 % unter 2,0 ng/ml, mit einer maximalen Konzentration von 2,0 ng/ml in einer Patientenprobe.

Bei den 5 Kindern mit einer Behandlungsdauer von 1 Jahr, 2 von ihnen  $\geq 3$  bis  $\leq 6$  Monate und 3 von ihnen  $> 6$  bis  $\leq 12$  Monate, waren die Blutspiegel durchgängig niedrig, mit einem Maximum von 1,94 ng/ml in einer Probe eines Patienten im Alter von  $\geq 3$  bis  $\leq 6$  Monaten. Es wurde bei keinem Patienten ein Anstieg der Blutspiegel über die Behandlungsdauer von 12 Monaten festgestellt.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 14 Jahren lagen die Pimecrolimus-Blutspiegel bei 68 % unter 0,5 ng/ml und bei 99 % aller Proben unter 2 ng/ml, mit einer maximalen Konzentration von 2,0 ng/ml.

Bei 8 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 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  $\geq 40\%$  betroffener Körperoberfläche 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 ist. Der Großteil des Pimecrolimus ist hierbei an verschiedene Lipoproteine gebunden.

### Biotransformation

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Pimecrolimus an gesunden 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 Gabe 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 Wiederfindungsrate der Radioaktivität lag bei 80,9 %. Nicht verstoffwechselter Wirkstoff 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, Reproduktionstoxizität 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 bei Zwergschweinen nach einer Einmal-Applikation auf die Haut betrug 0,03 % (bei Anwendung über 22 Stunden unter Semiokklusion). Die Menge an aktivem, wirkstoffverwandtem Material in der Haut (fast ausschließlich nicht metabolisiertes Pimecrolimus) blieb am Anwendungsort über 10 Tage 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), d. h. die Dosis, bei der keine negativen Effekte auf die weibliche Fruchtbarkeit beobachtet wurden, 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 dosisabhängiger 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 Reversibilität 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 (Ph. Eur.)  
Propylenglycol (E 1520)  
Stearylalkohol (Ph. Eur.)  
Hexadecan-1-ol  
Glycerol(mono/di)speisefettsäureester  
Natriumcetylstearylsulfat (Ph. Eur.)  
Benzylalkohol  
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. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. Inhaber der Zulassung

Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

### 8. Zulassungsnummer

54804.00.00

### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
27. September 2002  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
7. November 2013

### 10. Stand der Information

Dezember 2022

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt