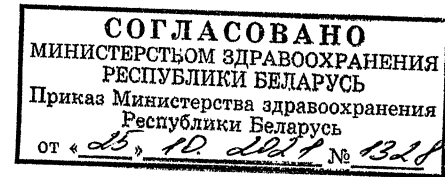


ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
(для пациентов)

ЭЛИДЕЛ®
(ELIDEL®)



Международное (непатентованное) название (МНН): пимекролимус (pimecrolimus)

Состав:

действующее вещество: пимекролимус;

1 г крема содержит 10 мг пимекролимуса;

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

Лекарственная форма. Крем для наружного применения

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

Код АТС D11 АН02

Клинические характеристики

Показания к применению. Лечение пациентов в возрасте 2 лет и старше с легким и умеренным атопическим 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 неуместным.

Противопоказания

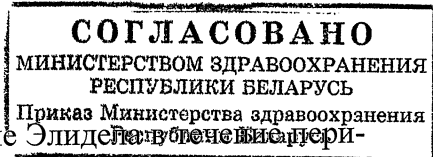
Повышенная чувствительность к пимекролимусу, другим макролактамам или другим компонентам препарата.

Способ применения и дозы

Длительность лечения устанавливается врачом в зависимости от стадии и выраженности заболевания.

Элидел можно применять краткосрочно 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. Элидел следует использовать в течение наименьшего времени во время обострения болезни. Пациент или лицо, которое осуществляет за ним уход, должны прекратить применение Элидела при исчезновении симптомов. Лечение должно быть периодическим, краткосрочным и непродолжительным.



Данные исследований поддерживают периодическое использование Элидела в течение периода до 12-ти месяцев.

Если после 6 недель не будет наблюдаться улучшение, или в случае ухудшения состояния, применение Элидела следует прекратить. При этом необходимо повторно оценить диагноз атопического 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 Элиделом 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 «Меры предосторожности и особые указания»).

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. Сразу после применения Элидела следует наносить смягчающие средства.

Дети

Использование Элидела у пациентов младше 2 лет не рекомендуется до момента появления последующих данных.

Для 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.

Нежелательные эффекты

Наиболее распространенными нежелательными явлениями являются реакции в месте нанесения, о которых сообщается приблизительно в 19% случаев среди пациентов, которые использовали Элидел, и в 16% случаев среди пациентов контрольных групп. Обычно данные реакции, возникшие вначале лечения, имели легкую/умеренную степень тяжести и были не продолжительными.

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, крапивница 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, крапивница, 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 «Меры предосторожности и особые указания»).

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

Передозировка

Случаи передозировки при применении препарата не наблюдались.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Нет соответствующих данных о применении Элидела беременным женщинам. Исследования на животных при накожном применении не показали прямое или опосредованное негативное воздействие на эмбриональное/внутриутробное развитие плода. Исследования на животных при пероральном применении показали репродуктивную токсичность.

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

Лактация

Исследования на животных 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 «Фармакокинетика») потенциальный риск для человека считается ограниченным. Элидел 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.

Меры предосторожности и особые указания

Элидел 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. Элидел не следует наносить на потенциально злокачественные поражения или участки кожи, пораженные предопухолевыми заболеваниями.

Элидел 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 Элиделом 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 Элиделом следует прекратить в месте инфекции до исчезновения вирусной инфекции.

Пациенты с острым атопическим дерматитом имеют повышенный риск возникновения бактериальных кожных инфекций (импетиго) во время лечения Элиделом.

Использование Элидела может вызывать незначительные транзиторные реакции в месте нанесения, такие как ощущение теплоты и/или жжения. Если реакции в месте нанесения препарата слишком выражены, соотношение пользы-риск 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 или смыть водой.

Врач должен порекомендовать пациенту соответствующие меры защиты от солнечного облучения, 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 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 (E 1520), который может вызывать раздражение кожи.

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 эффекты»). Однако у пациентов с атопическим дерматитом, которых лечили Элиделом, не обнаружено значительного системного уровня пимекролимуса.

При клинических исследованиях Элидела 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, 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 системного влияния

Исследования применения Элидела не проводили у пациентов с синдромом Нетертона. Из-за

возможности высокой системной абсорбции пимекролимуса применение Элидела у пациен- тов с синдромом Нетертона не рекомендуется. Поскольку безопасность применения Элидела у пациентов с эритродермией не оценивалась, применение препарата в этой группе пациентов не рекомендовано. Использование Элидела не изучалось у пациентов с окклюзией. Не рекомендуется применять препарат под окклюзионную повязку. У пациентов с острыми воспалительными процессами кожи или/и ее повреждением систем- ная концентрация может быть выше.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Возможные взаимодействия Элидела с другими лекарственными средствами систематически не оценивались. Пимекролимус метаболизируется исключительно СYP 450 3A4. Учитывая низкий уровень абсорбции препарата, взаимодействие Элидела с препаратами, которые при- меняются системно, является маловероятным (см раздел «Фармакокинетика»).

Эти данные указывают на то, что Элидел может использоваться одновременно с антибиоти- ками, антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами (пероральными, назальными или ингаляционными).

Учитывая низкий уровень абсорбции препарата, системное взаимодействие Элидела при вакцинации является маловероятным. Однако такие исследования не проводились. Поэтому у пациентов с распространенными или диссеминированными формами заболеваниями вак- цинацию рекомендуют проводить во время периодов, когда препарат не применяют.

Нанесение пимекролимуса на вакцинированные участки, пока имеются местные реакции, не изучалось и, таким образом, не рекомендуется.

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.

Элидел не обладает фотоканцерогенным потенциалом по отношению к животным. Однако, поскольку влияние избыточного воздействия ультрафиолетового излучения на кожу, вклю- чая 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 Элиделом.

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

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пимекролимус является липофильным производным макролактама аскомицина с противо- воспалительным действием, и выборочным ингибитором образования и высвобождения ме- диаторов воспаления цитокинов.

Пимекролимус в значительной степени специфично связывается с макрофилином-12 и инги- бирует 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 пимекролимусу характерен селективный фармакологический профиль действия на кожу, отличный от профиля кортикостероидов.

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/дети младшей возрастной группы:

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)	p-значение	Элидел (N=123)	Плацебо (N=63)	p-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 %)	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001

	измене- ние) ³						
EASI ⁰	Голова/шея (среднее значение % измене- ние) 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 течение 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 испытание, контрольная группа получала плацебо (вспомогательные вещества крема Элидел).

Эти оба исследования показали существенное снижение количества обострений заболевания ($p < 0,001$) при его лечении Элиделом; лечение Элиделом 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 Элиделом. У значительного числа пациентов, которые лечились Элиделом, 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 Элиделом, 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 Элидела 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 пациен-

тами в течение $14,2 \pm 24,2$ % дней в течение 24-недельного курса лечения в течение $37,2 \pm 34,6$ % дней в контрольной группе ($p < 0,001$). Всего у 50,0% пациентов, которых лечили Элиделом, 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 опрелостях) проводилось годичное двойное слепое исследование у взрослых с атопическим дерматитом от средней до тяжелой формы. Как Элидел, 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 Элидел 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 опрелостях).

Долгосрочные клинические исследования длились больше 1 года. Имеются клинические данные о применении крема у детей в течение 24 месяцев.

Частота нанесения больше двух раз в день не изучалась.

Специальные исследования

Исследования переносимости показали, что Элиделу не характерны ни контактный сенсibilизационный, ни фототоксичный, ни фотосенсibilизационный потенциал, однако ему характерно некоторым образом выраженное 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 заметное уменьшение толщины кожи, измеряли с помощью эхографии, в сравнении с Элиделом и плацебо, которые не вызывали никакого уменьшения толщины кожи.

Атропогенный потенциал препарата Элидел исследовался на людях для сравнения с эффектом от применения средних и сильных стероидов для местного применения (0,1% - бетаметазон-17-валерат - крем, 0,1% триамцинолон ацетонид крем) у 16 здоровых добровольцев в течение более чем 4 недель. Оба кортикостероида для местного применения вызывали заметное уменьшение толщины кожи, измеряемое с помощью эхографии, а препарат Элидел не вызывал уменьшения толщины кожи.

Дети

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

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: белый или почти белый гомогенный крем.

Срок годности

2 года.

После открытия тубы препарат следует использовать в течение 12 месяцев.

Не использовать после окончания срока годности.

Условия хранения

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

Форма выпуска

9079 - 2021

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

Условия отпуска из аптек

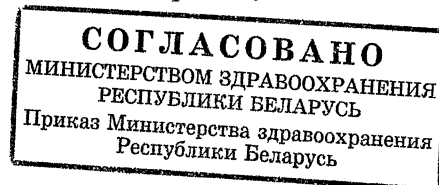
По рецепту.

Производитель

«МЕДА Меньюфекчеринг, пр-т ДФ Кеннеди, 33700 Мериньяк, Франция
(«MEDA Manufacturing», Avenue J.F.Kennedy, 33700 Merignac, France)

для

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



Если Вам стали известны какие-либо нежелательные реакции связанные с применением продукта компании, в т. ч. применением во время беременности или кормления грудью, либо возникшие в результате медицинских ошибок, неправильного применения, злоупотребления, передозировки, взаимодействия с другими лекарственными средствами или взаимодействия лекарственного средства и пищи, применения не по показаниям или вследствие влияния, связанного с профессиональной и непрофессиональной деятельностью, подозреваемой передачей инфекционного агента или отсутствием эффективности, а также ассоциируемые с дефектом качества, необходимо сообщить об этом лицу, ответственному за фармаконадзор, по электронному адресу infosafety.cis@viatris.com