

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Elidel 10 mg/g cremă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 g cremă conține pimecrolimus 10 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

1 gram cremă conține alcool benzilic 10 mg, alcool cetilic 40 mg, alcool stearilic 40 mg și propilenglicol (E 1520) 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Cremă.

Cremă omogenă și albicioasă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu vârsta de 3 luni și peste, cu dermatită atopică ușoară sau moderată atunci când tratamentul cu corticosteroizi administrați topic este nerecomandabil sau nu este posibil. Aceasta poate include:

- Intoleranță la corticosteroizii administrați topic
- Lipsa efectului corticosteroizilor administrați topic
- Administrare pe față și gât, unde tratamentul cu corticosteroizi administrați topic poate fi inadecvat.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Tratamentul cu Elidel trebuie inițiat de către medici cu experiență în diagnosticul și tratamentul dermatitei atopice.

Elidel poate fi utilizat în tratamentul de scurtă durată al semnelor și simptomelor eczemei atopice și intermitent în tratamentul de lungă durată pentru prevenirea progresiei către pusee acute.

Tratamentul cu Elidel trebuie început la prima apariție a semnelor și simptomelor dermatitei atopice. Elidel trebuie aplicat numai pe suprafețele afectate de dermatită atopică. Pimecrolimus trebuie utilizat

o perioadă de timp cât mai scurtă posibil în timpul puseelor acute ale bolii. Pacientul sau persoana care îngrijește pacientul trebuie să întrerupă utilizarea pimecrolimus atunci când au dispărut semnele și simptomele. Tratamentul trebuie să fie intermitent, de scurtă durată și nu continuu.

Dacă nu apare nicio îmbunătățire după 6 săptămâni sau în cazul exacerbării afecțiunii, tratamentul trebuie întrerupt. Trebuie avute în vedere reevaluarea diagnosticului de dermatită atopică și opțiuni terapeutice suplimentare.

#### *Adulți*

Se aplică un strat subțire de Elidel pe suprafața cutanată afectată de două ori pe zi și se masează ușor până la pătrunderea completă în piele. Fiecare regiune cutanată afectată trebuie tratată cu pimecrolimus până în momentul vindecării și apoi tratamentul trebuie întrerupt.

Elidel poate fi utilizat pe toate suprafețele cutanate, inclusiv cap și față, gât și arii intertriginoase, cu excepția mucoaselor. Elidel nu trebuie aplicat sub ocluzie (vezi pct. 4.4).

În controlul de lungă durată al dermatitei atopice (eczema), tratamentul cu Elidel trebuie început la primele semne și simptome ale dermatitei atopice pentru a preveni acutizările acesteia. Elidel trebuie aplicat de două ori pe zi. Substanțele emoliente pot fi aplicate imediat după utilizarea Elidel.

#### *Copii și adolescenți*

Pentru sugari (3-23 luni), copii (2-11 ani) și adolescenți (12-17 ani), doza și modul de administrare sunt similare cu cele pentru adulți.

#### *Pacienți vârstnici*

Dermatita atopică (eczema) este rar observată la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Studiile clinice cu Elidel nu au inclus un număr suficient de mare de pacienți din această categorie de vârstă pentru a putea determina dacă aceștia răspund în mod diferit, comparativ cu pacienții mai tineri.

#### Mod de administrare

Elidel trebuie aplicat într-un strat subțire pe suprafețele afectate, de două ori pe zi.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la pimecrolimus, alți macrolactami sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pimecrolimus cremă nu trebuie utilizat la pacienții cu imunodeficiență congenitală sau dobândită sau la pacienții sub tratament care determină imunosupresie.

Nu se cunoaște efectul pe termen lung asupra răspunsului imunitar cutanat local și asupra incidenței malignităților cutanate. Pimecrolimus nu trebuie aplicat pe leziunile potențial maligne sau premaligne.

Pimecrolimus nu trebuie aplicat pe zone afectate de infecții virale cutanate acute (herpes simplex, varicelă).

Elidel nu a fost evaluat în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în tratamentul dermatitelor atopice infectate. Înaintea începerii tratamentului cu Elidel, infecțiile clinice la locul tratamentului trebuie vindecate.

Deoarece pacienții cu dermatită atopică sunt predispuși la infecții cutanate superficiale, inclusiv eczema herpetică (erupție variceliformă Kaposi), tratamentul cu pimecrolimus poate fi asociat cu un risc crescut de infecție virală cutanată cu herpes simplex sau cu eczemă herpetică (manifestându-se printr-o extindere rapidă a veziculelor și leziunilor erozive). În prezența infecției cutanate cu herpes

simplex, tratamentul cu pimecrolimus la locul infecției trebuie întrerupt până când infecția virală este vindecată.

Pacienții cu dermatita atopică severă pot prezenta un risc crescut de infecții bacteriene cutanate (impetigo) în timpul tratamentului cu pimecrolimus.

Utilizarea Elidel poate determina reacții ușoare și tranzitorii la locul aplicării, cum sunt senzație de căldură și/sau arsură locală (vezi pct. 4.8). Dacă reacția la locul aplicării este severă trebuie reevaluat raportul beneficiu/risc.

Este necesară atenție pentru a evita contactul cu ochii și mucoasele. Dacă s-a aplicat accidental pe aceste zone, crema trebuie ștersă în întregime și/sau curățată cu apă.

Medicii trebuie să recomande pacienților măsurile adecvate de protecție solară, cum sunt reducerea la minimum a timpului de expunere la soare, utilizarea produselor de protecție solară și acoperirea pielii cu îmbrăcăminte adecvată (vezi pct. 4.5).

Elidel conține substanța activă, pimecrolimus, un inhibitor al calcineurinei. La pacienții cu transplant, expunerea sistemică prelungită la imunosupresori puternici după administrarea sistemică a inhibitorilor calcineurinei a fost asociată cu un risc crescut de apariție a limfoamelor și malignităților cutanate.

La pacienții care au utilizat pimecrolimus cremă s-au raportat cazuri de malignități, incluzând limfoame cutanate și alte tipuri și cancere ale pielii (vezi pct. 4.8). Totuși, la pacienții cu dermatită atopică tratați cu Elidel nu s-au determinat concentrații sistemice semnificative de pimecrolimus.

În studiile clinice, s-au raportat 14/1544 (0,9%) cazuri de limfadenopatie în timpul utilizării Elidel 10 mg/g cremă (vezi pct. 4.8). Aceste cazuri de limfadenopatie au fost de obicei asociate infecțiilor și s-a observat vindecarea prin tratament adecvat cu antibiotice. Din aceste 14 cazuri, majoritatea fie au avut o etiologie cunoscută, fie se cunoaște că s-au vindecat. Pacienților cărora li se administrează Elidel 10 mg/g cremă și la care apare limfadenopatia trebuie să li se investigheze etiologia limfadenopatiei. În absența unei etiologii cunoscute a limfadenopatiei sau a prezenței mononucleozei infecțioase acute, tratamentul cu pimecrolimus trebuie întrerupt. Pacienții la care apare limfadenopatie trebuie monitorizați pentru a asigura vindecarea acesteia.

#### Populații cu risc de expunere sistemică potențial crescut

Elidel nu a fost studiat la pacienții cu sindromul Netherton. La acești pacienți, datorită potențialului crescut de absorbție sistemică a pimecrolimusului, nu se recomandă Elidel.

Deoarece siguranța pimecrolimus nu a fost stabilită la pacienții cu eritrodermie, nu se poate recomanda utilizarea Elidel la această grupă de pacienți.

Utilizarea Elidel sub pansament ocluziv nu a fost studiată la pacienți. Nu este recomandată îmbrăcăminte ocluzivă.

La pacienții cu inflamații și/sau leziuni cutanate severe, concentrațiile sistemice pot fi crescute.

Elidel conține alcool cetilic și alcool stearilic care pot determina reacții cutanate locale (de ex. dermatită de contact). Mai mult, Elidel conține și alcool benzilic 10 mg per 1 g cremă, care poate cauza reacții alergice și iritație locală moderată. Elidel conține, de asemenea, propilenglicol (E 1520) 50 mg per 1 g cremă, care poate determina iritație cutanată.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Interacțiunile potențiale dintre pimecrolimus și alte medicamente nu au fost evaluate sistematic. Pimecrolimusul este metabolizat exclusiv de CYP 450 3A4. Datorită absorbției sale minime, este puțin

probabil să apară interacțiuni la administrarea pimecrolimus cu medicamentele administrate sistemic (vezi pct. 5.2).

Datele prezente indică faptul că pimecrolimus poate fi utilizat concomitent cu antibiotice, antihistaminice și corticosteroizi (oral/nazal/inhalator).

Datorită absorbției minime a Elidel, este puțin probabil să apară o posibilă interacțiune sistemică cu vaccinarea. La pacienții cu afecțiune extinsă se recomandă ca vaccinarea să se facă în timpul perioadelor fără tratament.

Aplicarea de pimecrolimus la locul vaccinării, atât timp cât reacțiile alergice locale persistă, nu a fost studiată și de aceea nu este recomandată. În cadrul unui studiu de durată de 5 ani, la pacienții sugari care la înrolare aveau vârsta cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 12 luni cu dermatită atopică ușoară până la moderată cu DA care au fost tratați cu Elidel cremă sau CST au prezentat o maturare normală a răspunsului imun și au dezvoltat o imunizare eficientă împotriva antigenelor vaccinului (vezi pct. 5.1).

Nu există experiență în ceea ce privește utilizarea concomitentă a terapiilor imunosupresoare administrate pentru eczemă atopică, cum sunt UVB, UVA, PUVA, azatioprina și ciclosporina A.

Pimecrolimus nu are potențial fotocarcinogen la animale (vezi pct. 5.3). Totuși, deoarece relevanța la om este necunoscută, expunerea excesivă a pielii la lumina ultravioletă, inclusiv lumina de la solar sau terapia cu PUVA, UVA sau UVB trebuie evitată în timpul tratamentului cu pimecrolimus.

Cazuri rare de hiperemie a feței, erupție cutanată tranzitorie, senzația de arsură, prurit sau inflamație au fost observate la pacienții care utilizează cremă cu pimecrolimus, la scurt timp după ingerarea de alcool etilic (vezi pct. 4.8).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea pimecrolimus la femeile gravide. Studiile la animale în cazul aplicării cutanate a medicamentului nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere după administrarea orală (vezi pct. 5.3). Datorită absorbției minime a pimecrolimusului după aplicarea topică a pimecrolimus (vezi pct. 5.2), riscul potențial la om este considerat limitat. Totuși, pimecrolimus nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu au fost efectuate studii la animale privind excreția în lapte după aplicarea topică a medicamentului și nu s-a studiat utilizarea Elidel de către femeile care alăptează. Nu se cunoaște dacă pimecrolimusul este excretat în lapte după administrare topică.

Totuși, datorită absorbției minime a pimecrolimusului după aplicarea topică de pimecrolimus (vezi pct. 5.2), riscul potențial la om este considerat limitat. Este necesară precauție atunci când pimecrolimus este administrat la femeile care alăptează.

Mamele care alăptează pot utiliza Elidel, dar nu trebuie să aplice Elidel pe sâni pentru a evita ingestia orală neintenționată de către nou-născut.

##### Fertilitatea

Nu există date clinice cu privire la efectul pimecrolimus asupra fertilității la bărbați și femei (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță)

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Elidel nu are efecte cunoscute asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost reacțiile la locul aplicării care au fost raportate la aproximativ 19% dintre pacienții tratați cu Elidel și la 16% dintre pacienții din grupurile de control. Aceste reacții au apărut, în general, în stadiile inițiale ale tratamentului, au fost ușoare/moderate și de scurtă durată.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice cu pimecrolimus cremă 1% și din raportări spontane, cu frecvențele indicate mai jos.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile).

<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvente	Molluscum contagiosum
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Foarte rare	Reacții anafilactice, inclusiv forme severe
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Rare	Intoleranță la alcool etilic (în majoritatea cazurilor, la scurt timp după ingerarea de alcool etilic, apar hiperemia feței, erupția cutanată tranzitorie, senzație de arsură, prurit sau inflamație)
<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Infecții cutanate (foliculită)
Mai puțin frecvente	Furuncule, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, dermatită cu herpes simplex (eczema herpetică), papilom cutanat și agravarea afecțiunii preexistente
Rare	Reacții alergice (de exemplu, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, angioedem), modificări de pigmentare a pielii (de exemplu, hipopigmentare, hiperpigmentare)
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente	Senzație de arsură la locul aplicării
Frecvente	Reacții la locul aplicării (iritație, prurit și eritem)
Mai puțin frecvente	Tulburări la locul aplicării (erupție cutanată tranzitorie, durere, parestezie, descumare, xerodermie, edem)

După punerea pe piață a medicamentului: la pacienții care utilizează cremă cu pimecrolimus s-au raportat cazuri de malignități, incluzând limfoame cutanate sau de alte tipuri și cancere ale pielii (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de limfadenopatie în utilizarea de după punerea pe piață și în cadrul studiilor clinice, cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală cu tratamentul cu pimecrolimus (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți

Baza de date privind siguranța clinică la copiii cu vârsta de 3 luni și mai mari tratați cu pimecrolimus cremă 1% este amplă, cuprinzând date de siguranță pe termen lung disponibile pentru o perioadă de până la 5 ani. Profilurile de siguranță la sugari, copii și adolescenți au fost similare din punctul de vedere al caracteristicilor și frecvenței reacțiilor adverse observate. Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost reacțiile la locul aplicării.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență în ceea ce privește supradozajul cu Elidel.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte preparate dermatologice. Agenți pentru dermatită, cu excepția corticosteroizilor. codul ATC: D11AH02

#### Mecanism de acțiune

Pimecrolimus este un derivat macrolactamic de ascomicină, antiinflamator, lipofilic și inhibitor selectiv al producerii și eliberării citokinelor proinflamatorii.  
Pimecrolimus se leagă cu mare afinitate de macrofilina-12 și inhibă fosfataza dependentă de calciu a calcineurinei. Ca urmare, inhibă sinteza citokinelor inflamatoare în celulele T.

#### Efecte farmacodinamice

Pimecrolimus prezintă activitate antiinflamatorie intensă la modelele animale de inflamație cutanată după aplicarea topică și sistemică. La modelele porcine de dermatită alergică de contact, pimecrolimus topic este la fel de eficace ca și corticosterioizii. Spre deosebire de corticosteroizi, pimecrolimusul nu determină atrofie cutanată la porcine și nu afectează celulele Langerhans din pielea murinelor.

Pimecrolimus nu afectează nici răspunsul imunitar primar și nu afectează nici ganglionii limfatici în cazul dermatitei alergice de contact la murine. Pimecrolimus administrat topic penetrează în mod similar, dar pătrunde mai puțin prin pielea umană decât corticosterioizii, indicând astfel un potențial foarte mic de absorbție sistemică al pimecrolimusului.

În concluzie, pimecrolimus are un profil farmacologic selectiv cutanat diferit de corticosteroizi.

#### Siguranță și eficacitate clinică

Profilul eficacității și siguranței Elidel a fost evaluat la mai mult de 2000 pacienți, inclusiv sugari ( $\geq 3$  luni), copii, adolescenți și adulți înrolați în studii de fază II și III. Peste 1500 din acești pacienți au fost tratați cu Elidel și peste 500 au utilizat tratament de control, adică fie excipient-vehicul din Elidel și/sau corticosteroizi topici.

#### Tratamentul de scurtă durată (acut):

*Copii și adolescenți:* au fost realizate două studii clinice controlate, cu excipient-vehicul, fiecare cu o durată de 6 săptămâni, care au inclus un total de 403 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Pacienții au fost tratați cu Elidel de două ori pe zi. Datele provenite din ambele studii au fost cumulate.

*Sugari:* a fost efectuat un studiu similar cu durata de 6 săptămâni, care a inclus 186 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 23 luni.

La încheierea acestor trei studii cu durata de 6 săptămâni, rezultatele privind eficacitatea au fost următoarele:

Criteriu final	Criteriu	Copii și adolescenți			Sugari		
		Elidel 1% (N=267)	Excipient-vehicul (N=136)	Valoarea p	Elidel 1% (N=123)	Excipient-vehicul (N=63)	Valoarea p
EGI*	Vindecare sau aproape vindecare <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
EGI*	Ameliorare <sup>2</sup>	59,9%	33%	nu s-a efectuat	68%	40%	nu s-a efectuat
Prurit:	Absent sau ușor	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
ISAE°:	Global (modificare procentuală medie) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
ISAE°:	Cap/gât (modificare procentuală medie) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\*Evaluare Globală a Investigatorilor  
°Indexul de Severitate a Ariei Eczemei (ISAE): modificare procentuală medie a semnelor clinice (eritem, infiltrație, escoriație, lichenificare) și a ariei suprafeței corporale implicate  
<sup>1</sup>valoarea p bazată pe testul CMH corespunzător centrului medical  
<sup>2</sup>Ameliorare=EGI redusă față de valoarea inițială  
<sup>3</sup>valoarea p bazată pe modelul ANCOVA al ISAE pentru criteriu final în ziua 43, în care factorii sunt centrul medical și tratamentul și valoarea inițială (ziua 1) a ISAE este covariabilă;

Ameliorarea semnificativă a pruritului a fost observată în decursul primei săptămâni de tratament la 44% dintre copii și adolescenți și la 70% dintre sugari.

*Adulți:* Elidel a fost mai puțin eficace decât betametazonă-17-valerat 0,1% în tratamentul de scurtă durată (3 săptămâni) la adulți cu dermatită atopică moderată spre severă.

#### Tratamentul de lungă durată

S-au efectuat două studii dublu-orb pentru controlul de lungă durată al dermatitei atopice, în care au fost înrolați 713 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2-17 ani) și 251 sugari (cu vârsta cuprinsă între 3-23 luni), Elidel a fost evaluat ca tratament de prima linie.

Elidel a fost utilizat la primele semne de prurit și eritem pentru a preveni progresia către acutizarea dermatitei atopice. Numai în cazurile de acutizări severe ale bolii care nu au putut fi controlate cu Elidel a fost instituit tratamentul topic cu corticosteroizi cu potență medie. Când a fost inițiat tratamentul cu corticosteroizi pentru tratamentul acutizărilor, tratamentul a fost întrerupt. Grupul de control a primit excipient-vehicul din Elidel pentru a respecta modelul orb al studiilor.

Ambele studii au arătat o reducere semnificativă a incidenței acutizărilor ( $p < 0,001$ ) în favoarea tratamentului cu pimecrolimus 1% cremă; tratamentul cu pimecrolimus 1% cremă a arătat o eficacitate mai bună în toate evaluările secundare (Indexul de Severitate a Ariei Eczemei, Evaluarea Globală a Investigatorilor, evaluarea subiecților); controlul pruritului s-a realizat în prima săptămână de tratament cu pimecrolimus 1% cremă. Mai mulți pacienți tratați cu pimecrolimus 1% cremă, au urmat tratamentul timp de 6 luni [copii (61% în grupul Elidel, comparativ cu 34% în grupul de control),

sugari (70% în grupul Elidel, comparativ cu 33% în grupul de control)] și timp de 12 luni fără să apară acutizări [copii (51% în grupul Elidel, comparativ cu 28% în grupul de control), sugari (57% în grupul Elidel, comparativ cu 28% în grupul de control)].

Elidel a avut un efect de reducere în ceea ce privește utilizarea glucocorticoizilor topici: mai mulți pacienți tratați cu pimecrolimus 1% cremă nu au utilizat glucocorticoizi în cele 12 luni [copii (57% în grupul Elidel, comparativ cu 32% în grupul de control), sugari (64% în grupul Elidel, comparativ cu 35% în grupul de control)]. Eficacitatea pimecrolimus 1% cremă s-a menținut în timp.

Un studiu cu durata de 6 luni randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu excipient-vehicul, având un protocol similar, s-a efectuat la 192 adulți cu dermatită atopică moderată spre severă. Medicația topică cu corticosteroizi a fost utilizată  $14,2 \pm 24,2\%$  din zilele unei perioade de tratament de 24 săptămâni în grupul Elidel și  $37,2 \pm 34,6\%$  din zile în grupul de control ( $p < 0,001$ ). Un total de 50,0% dintre pacienții tratați cu pimecrolimus 1% cremă nu au avut nicio acutizare comparativ cu 24,0% din pacienții randomizați în grupul de control.

S-a efectuat un studiu dublu-orb, cu durata de un an la adulții cu dermatită atopică moderată spre severă, pentru a compara Elidel cu triamcinolon acetonid 0,1% cremă (pentru trunchi și extremități) plus hidrocortizon acetat 1% cremă (pentru față, gât și ariile intertriginoase). Atât pimecrolimus 1% cremă, cât și corticosteroizii topici s-au utilizat fără restricții. La jumătate din pacienții din grupul de control s-au administrat corticosteroizi topici pentru mai mult de 95% din zilele studiului. Pimecrolimus 1% cremă a fost mai puțin eficientă față de triamcinolon acetonid 0,1% cremă (pentru trunchi și extremități) plus hidrocortizon acetat 1% cremă (pentru față, gât și ariile intertriginoase) în tratamentul de lungă durată (52 săptămâni) la adulții cu dermatită atopică moderată spre severă.

#### *Siguranța pe termen lung*

S-a efectuat un studiu clinic deschis, randomizat, controlat activ cu durata de 5 ani la 2418 sugari cu vârsta la înrolare cuprinsă între 3 luni și mai puțin de 12 luni cu dermatită atopică (DA) ușoară până la moderată. Obiectivul principal a fost de a compara siguranța prin evaluarea evenimentelor adverse (EA) și a efectelor tratamentelor asupra sistemului imunitar în curs de dezvoltare și asupra vitezei de creștere. Sugarii au fost randomizați la Elidel ( $n = 1205$ ; cu CST pe termen scurt pentru acutizări ale bolii) sau corticosteroizi topici cu potență scăzută/medie (CST;  $n = 1213$ ).

Elidel a fost bine tolerat la subiecții care aveau vârsta cuprinsă între 3 și 12 luni la începutul studiului cu DA ușoară până la moderată. Profilul și frecvența evenimentelor adverse au fost similare în cele 2 grupuri de tratament. Nu a fost observată nicio afectare a evaluărilor imune sistemice, iar subiecții cu DA care au fost tratați cu Elidel sau CST au prezentat o maturare normală a răspunsului imun și au dezvoltat o imunitate eficientă împotriva antigenelor vaccinului. Nu a existat nicio diferență aparentă în viteza de creștere.

#### *Studii speciale*

Studiile de tolerabilitate au demonstrat că Elidel nu are potențial de a produce sensibilizare de contact, fototoxicitate, fotosensibilizare și nici iritație prin acumulare.

La om, potențialul Elidel de a determina atrofie a fost testat comparativ cu corticosteroizii topici cu potență medie și mare (betametazona-17-valerat 0,1% cremă, triamcinolon acetonid 0,1% cremă) și cu excipient-vehicul la 16 voluntari sănătoși tratați timp de 4 săptămâni. Ambii corticosteroizi topici au indus o reducere semnificativă a grosimii cutanate măsurată ecografic, comparativ cu pimecrolimus 1% cremă și excipient-vehicul, care nu au indus nicio reducere a grosimii cutanate.

#### Copii și adolescenți

Rezultatele studiilor relevante la sugari, copii și adolescenți sunt detaliate mai sus, la pct. 5.1.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Date la om

#### Absorbția la adulți



Expunerea sistemică la pimecrolimus a fost investigată la 12 adulți cu dermatită atopică care au fost tratați cu Elidel de două ori pe zi timp de 3 săptămâni. Aria suprafeței corporale afectate (SCA) a variat între 15-59%. 77,5% din valorile concentrațiilor plasmatice de pimecrolimus s-au situat sub 0,5 ng/ml și 99,8% din totalul valorilor au fost sub 1 ng/ml. Cea mai mare concentrație plasmatică de pimecrolimus la un pacient a fost de 1,4 ng/ml.

La 40 de pacienți adulți tratați timp de până la 1 an cu Elidel, care au avut 14-62% SCA afectată inițial, 98% din valorile concentrațiilor plasmatice de pimecrolimus au fost sub 0,5 ng/ml. O valoare maximă a concentrației plasmatice de 0,8 ng/ml a fost măsurată numai la 2 pacienți în săptămâna a 6-a de tratament. Nu a existat nicio creștere a concentrației plasmatice în timp, la niciun pacient în decursul celor 12 luni de tratament. La 8 pacienți adulți cu dermatită atopică, la care s-au putut măsura ASC, valorile ASC<sub>(0-12h)</sub> au variat între 2,5 și 11,4 ng h/ml.

#### Absorbția la sugari, copii și adolescenți

Expunerea sistemică la pimecrolimus a fost investigată la 58 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani, 41 dintre aceștia au avut vârsta sub 2 ani. SCA afectată a variat între 10-92%. Acești copii au fost tratați cu Elidel de două ori pe zi, timp de 3 săptămâni. Cinci (8,6%) dintre cei 58 de pacienți au fost tratați până la 1 an, după modelul „la nevoie”, 2 pacienți având vârsta de  $\geq 3$  până la  $\leq 6$  și 3 pacienți având vârsta de  $>6$  până la  $\leq 12$  months.

Concentrațiile plasmatice de pimecrolimus au fost constant mici, indiferent de extinderea leziunilor tratate sau de durata tratamentului. Aceste valori au fost cuprinse într-un interval similar cu cel măsurat la pacienții adulți.

Aproximativ 67% din concentrațiile plasmatice de pimecrolimus au fost sub 0,5 ng/ml și 93% din totalul valorilor au fost sub 2 ng/ml la sugari (cu vârsta cuprinsă între 3 și 23 luni).

La grupa de vârstă de  $\geq 3$  până la  $\leq 6$  luni, 31% dintre probele de sânge au avut concentrațiile de pimecrolimus sub 0,5 ng/ml și 90% sub 2,0 ng/ml, cea mai mare concentrație plasmatică măsurată la un pacient a fost de 4,14 ng/ml această probă a fost suspectată ca fiind contaminată în timpul prelevării prin puncție venoasă.

În grupa de vârstă de  $>6$  până la  $\leq 12$  luni, 66% din probele de sânge au avut concentrații de pimecrolimus sub 0,5 ng/ml și 90% sub 2,0 ng/ml, cea mai mare concentrație plasmatică de 2,6 ng/ml a fost măsurată la un singur pacient.

La sugarii cu vârsta  $>12$  până la  $< 24$  luni, 80% din probele de sânge au avut concentrații de pimecrolimus sub 0,5 ng/ml și 97% sub 2,0 ng/ml. Concentrația maximă de pimecrolimus în această grupă de vârstă a fost de 2,0 ng/ml într-o singură probă.

La cei 5 copii dintre care 2 cu vârsta  $\geq 3$  până la  $\leq 6$  luni și 3 cu vârsta  $>6$  până la  $\leq 12$  luni, tratați timp de 1 an, concentrațiile plasmatice au fost constant mici (concentrația plasmatică maximă a fost de 1,94 ng/ml la 1 pacient cu vârsta  $\geq 3$  până la  $\leq 6$  luni). Nu a existat o creștere a concentrației plasmatice în timp, la niciun pacient în perioada celor 12 luni de tratament.

La copii și adolescenți (2 până la 14 ani) 68% dintre concentrațiile plasmatice de pimecrolimus au fost sub 0,5 ng/ml și 99% din toate probele au fost sub 2 ng/ml, concentrația plasmatică maximă măsurată la un pacient a fost de 2,0 ng/ml.

La 8 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2-14 ani, ASC<sub>(0-12h)</sub> a variat de la 5,4 la 18,8 ng h/ml. Intervalul de variație a ASC la pacienții cu SCA afectată inițial  $<40\%$  a fost comparabil cu cel observat la pacienții cu SCA inițial  $\geq 40\%$ .

În studiile de farmacologie clinică, suprafața corporală maximă tratată a fost de 92% și în studiile de faza III, până la 100%.

#### Distribuție

Ca urmare a selectivității cutanate, după aplicare topică, concentrațiile plasmatice de pimecrolimus sunt foarte mici. Astfel, metabolizarea pimecrolimusului nu a putut fi determinată după administrarea topică. *In vitro*, studiile de legare plasmatică de proteine au indicat faptul că de pimecrolimus se leagă

de proteinele plasmatică în proporție de 99,6%. Cea mai mare parte a pimecrolimusului din plasmă se leagă de diverse lipoproteine.

#### Metabolizare

După administrarea orală unică de pimecrolimus marcat radioactiv la subiecți sănătoși, pimecrolimusul nemodificat a fost principalul component înrudit substanței active determinat în sânge alături de numeroși metaboliți minori cu polaritate moderată care par a fi produși ai procesului de O-demetilare și oxigenare.

*In vitro*, nu s-a observat metabolizarea pimecrolimusului la nivelul epidermei umane.

#### Eliminare

După administrarea orală, radioactivitatea asociată cu substanța activă a fost excretată în principal în materiile fecale (78,4%) și numai un procent mic (2,5%) a fost eliminată prin urină. Media radioactivității totale eliminate a fost de 80,9%. Nu a fost detectat în urină pimecrolimus nemodificat și mai puțin de 1% din radioactivitatea materiilor fecale a fost datorată pimecrolimusului în formă nemodificată.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studiile convenționale privind toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și carcinogenitatea, au evidențiat efecte la expuneri considerate suficiente de mari față de om, pentru a avea semnificație clinică. Pimecrolimus nu a avut potențial genotoxic, antigenic, fototoxic, fotoalergenic sau fotocarcinogenic. Aplicarea dermică în studiile privind dezvoltarea embrio/fetală la șobolani și iepuri și studiile de carcinogenitate la șoareci și șobolani au fost negative.

Biodisponibilitatea pimecrolimusului la porcii de talie mică în urma aplicării unei singure doze dermice (aplicată pentru 22 ore sub semi-ocluzie) a fost de 0,03%. Cantitatea de substanță activă - substanțe înrudite la nivel cutanat la locul aplicării a rămas practic constantă pentru 10 zile (în cea mai mare parte pimecrolimus sub formă nemodificată).

În studiile cu privire la toxicitatea după doze repetate, după administrarea orală a 10 sau 40 mg/kg și zi (= 20 până la 60 de ori expunerea maximă la om după aplicare dermică) la masculii și femelele de șobolani, au fost observate efecte asupra organelor de reproducere și alterarea funcțiilor hormonale sexuale. Acest lucru reiese din datele din studiile de fertilitate. Valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) asupra fertilității femelelor a fost de 10 mg/kg și zi (= 20 ori expunerea maximă la om, după aplicarea dermică). În studiile de embriotoxicitate cu administrare orală la iepuri, o rată mai mare a resorbției asociată cu toxicitatea maternă s-a observat la doza de 20 mg/kg și zi (= 7 ori expunerea maximă la om după aplicarea dermică); numărul mediu al fetoșilor născuți vii nu a fost afectat.

Într-un studiu cu privire la toxicitatea orală cu durata de 39 săptămâni efectuat la maimuțe, s-au observat creșteri dependente de doză ale incidenței limfoamelor pentru toate dozele. La puține animale au fost notate semne de ameliorare și/sau cel puțin reversibilitate parțială a efectelor în cazul întreruperii administrării. Imposibilitatea de determinare a NOAEL exclude determinarea limitelor de siguranță dintre concentrațiile necarcinogene la maimuțe și expunerea observată la om. Expunerea sistemică la LOAEL (cea mai mică valoare la care se observă reacții adverse), de 15 mg/kg și zi, a fost de 31 ori expunerea maximă observată la om (copii și adolescenți). Riscul la om nu poate fi complet exclus, deoarece nu se cunoaște potențialul imunosupresiei locale în cazul utilizării de lungă durată a cremei cu pimecrolimus.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Trigliceride cu lanț mediu  
Alcool oleic

Propilenglicol (E 1520)  
Alcool stearilic  
Alcool cetilic  
Mono- și digliceride  
Cetostearil sulfat de sodiu  
Alcool benzilic  
Acid citric anhidru  
Hidroxid de sodiu  
Apă purificată

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După prima deschidere a tubului: 12 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25<sup>0</sup>C. A nu se congela.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Tub din aluminiu cu lac interior protector epoxi-fenolic și capac din polipropilenă cu filet.

Tuburi a 5, 15, 30, 60 și 100 g cremă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Viatrix Healthcare Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6063/2014/01  
6063/2014/02  
6063/2014/03  
6063/2014/04  
6063/2014/05

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2014

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022