

# ELIDEL

## Riassunto delle caratteristiche del prodotto

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elidel 10 mg/g crema

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene 10 mg di pimecrolimus.

#### Eccipienti con effetti noti

10 mg di alcool benzilico, 40 mg di alcool cetilico, 40 mg alcool stearilico e 50 mg di glicole propilenico (E 1520) per 1 g di crema.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Biancastra ed omogenea.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con dermatite atopica lieve o moderata dai 2 anni di età in poi quando il trattamento con corticosteroidi topici non è raccomandabile o non è possibile. Ciò può includere:

- Intolleranza ai corticosteroidi topici.
- Mancanza di efficacia dei corticosteroidi topici.
- Utilizzo sul volto e sul collo quando il trattamento intermittente a lungo termine con corticosteroidi topici può essere inappropriato.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il trattamento con Elidel deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

Elidel può essere utilizzato per il trattamento a breve termine dei segni e dei sintomi dell'eczema atopico e ad intermittenza per la prevenzione a lungo termine dell'insorgenza di riacutizzazioni.

Il trattamento con Elidel deve iniziare all'insorgenza dei primi segni e sintomi della dermatite atopica. Elidel deve essere applicato solamente su aree cutanee affette da dermatite atopica. Nel corso di riacutizzazioni, Elidel deve essere utilizzato per il più breve tempo possibile. Non appena i segni ed i sintomi si risolvono il paziente o il personale sanitario deve interrompere il trattamento. Il trattamento deve essere intermittente, a breve termine e non continuativo. Dati derivanti da studi clinici supportano il trattamento a intermittenza con Elidel fino a 12 mesi.

Se non si verificano miglioramenti dopo 6 settimane, o in caso di esacerbazione della malattia, il trattamento con Elidel deve essere interrotto. La diagnosi di dermatite atopica deve essere rivalutata e vanno considerate ulteriori alternative terapeutiche.

#### *Adulti*

Applicare uno strato sottile di Elidel sulla parte di cute affetta due volte al giorno e massaggiare delicatamente e completamente. Trattare con Elidel ogni area della cute affetta fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento.

Elidel può essere applicato su qualunque area cutanea, compresi viso, collo e zone intertriginose, ad eccezione delle membrane mucose. Elidel non deve essere applicato in situazioni di bendaggi occlusivi (vedere paragrafo 4.4).

Nel trattamento a lungo termine della dermatite atopica (eczema), Elidel deve essere applicato all'insorgenza dei primi segni e sintomi di dermatite atopica per prevenire l'insorgenza di riacutizzazioni. Elidel deve essere applicato due volte al giorno. Subito dopo l'applicazione di Elidel è possibile utilizzare creme emollienti.

#### *Pazienti pediatrici*

L'uso di Elidel non è raccomandato nei pazienti al di sotto di 2 anni di età finché ulteriori dati non siano resi disponibili.

Per i bambini (2-11 anni) e gli adolescenti (12-17 anni) la posologia e la modalità di somministrazione sono le medesime dei soggetti adulti.

#### *Pazienti anziani*

La dermatite atopica (eczema) si riscontra raramente in pazienti di età superiore ai 65 anni. Gli studi clinici condotti con Elidel non includevano un numero di pazienti sufficienti di questa fascia di età per poter determinare se la loro risposta sarebbe stata diversa rispetto a quella dei pazienti più giovani.

#### Modo di somministrazione

Elidel deve essere applicato in strato sottile sulla parte di cute affetta due volte al giorno.

### **4.3 Controindicazioni**

Iipersensibilità al pimecrolimus, altri macrolattami o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Elidel crema non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti in terapia con agenti che causano immunosoppressione.

Non sono noti gli effetti del trattamento a lungo termine sulla risposta immunitaria locale cutanea e sull'incidenza di tumori maligni cutanei. Elidel non deve essere applicato su lesioni cutanee potenzialmente maligne o precancerose.

Elidel non deve essere applicato su aree affette da infezioni virali cutanee acute (*herpes simplex*, varicella).

Non sono stati condotti studi sull'efficacia e la sicurezza di Elidel nel trattamento di dermatiti atopiche infette. Prima di iniziare il trattamento con Elidel è necessario curare le infezioni presenti sull'area da trattare.

Dal momento che i pazienti con dermatite atopica sono predisposti a contrarre infezioni superficiali cutanee includendo l'eczema erpetico (eruzione varicelliforme di Kaposi), il trattamento con Elidel può essere associato ad un aumentato rischio di contrarre infezioni cutanee virali da *herpes simplex*, o eczema erpetico (che si manifesta con una rapida diffusione di lesioni vescicolari ed erosive). In presenza di infezioni cutanee da *herpes simplex*, interrompere il trattamento con Elidel al sito di infezione finché l'infezione virale non sia stata eliminata.

Pazienti affetti da dermatite atopica grave possono sviluppare, nel corso del trattamento con Elidel, un aumento del rischio di contrarre infezioni batteriche della cute (impetigine).

L'uso di Elidel può causare l'insorgenza di reazioni lievi e transitorie nel sito di applicazione, come sensazione di calore e/o bruciore. Se la reazione locale al sito di applicazione è grave, il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere rivalutato.

Si deve porre attenzione ad evitare il contatto con gli occhi e le membrane mucose. In caso di applicazione accidentale della crema su queste zone, ripulirle con cura e/o risciacquare accuratamente.

Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato (vedere paragrafo 4.5).

Elidel contiene alcool cetilico ed alcool stearilico che possono causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto) e alcool benzilico, che può causare reazioni allergiche e lieve irritazione locale. Elidel contiene anche glicole propilenico (E 1520), che può causare irritazione della pelle.

Elidel contiene la sostanza attiva pimecrolimus, un inibitore della calcineurina. In pazienti trapiantati, l'esposizione sistemica prolungata a immunosoppressione intensa in seguito a somministrazione di inibitori della calcineurina per via

sistemica è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare linfomi e tumori maligni cutanei.

Sono stati riportati in pazienti in trattamento con pimecrolimus crema casi di tumori maligni, compresi linfomi cutanei ed altri tipi di linfomi, e di cancro cutanei (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, pazienti affetti da dermatite atopica in trattamento con Elidel non presentavano concentrazioni sistemiche significative di pimecrolimus.

Negli studi clinici, durante il trattamento con Elidel 10 mg/g crema sono stati riportati 14 casi su 1.544 (0,9%) di linfadenopatia. Questi casi di linfadenopatia erano generalmente correlati ad infezioni e si è osservata la guarigione dopo un'adeguata terapia antibiotica. Di questi 14 casi, la maggior parte o aveva una chiara eziologia o era chiaro che la linfadenopatia si stava già risolvendo. Nei pazienti in trattamento con Elidel 10 mg/g crema e che sviluppano linfadenopatia si deve indagare l'eziologia di questa linfadenopatia. In assenza di una chiara eziologia per la linfadenopatia o in presenza di mononucleosi infettiva acuta, il trattamento con Elidel 10 mg/g crema deve essere interrotto. I pazienti in cui si verifica linfadenopatia devono essere tenuti sotto controllo per assicurarsi che la linfadenopatia si risolva.

#### Popolazione con rischio potenzialmente maggiore di esposizione sistemica.

Elidel non è stato studiato in pazienti affetti da sindrome di Netherton. A causa del possibile aumento dell'assorbimento sistemico del pimecrolimus, Elidel non è raccomandato in pazienti affetti da sindrome di Netherton.

Dato che la sicurezza di Elidel nei pazienti eritrodermici non è stata stabilita, non se ne può raccomandare l'uso in tale popolazione.

L'uso di Elidel in pazienti con bendaggi occlusivi non è stato studiato. L'uso di bendaggi occlusivi non è raccomandato.

In pazienti con cute gravemente infiammata e/o danneggiata, le concentrazioni sistemiche possono essere maggiori.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Potenziali interazioni tra Elidel e altri medicinali non sono state valutate sistematicamente. Il pimecrolimus è metabolizzato esclusivamente dal citocromo CYP 450 3A4. Grazie al suo minimo assorbimento, interazioni di Elidel con medicinali ad uso sistemico non dovrebbero manifestarsi (vedere paragrafo 5.2).

I dati a disposizione indicano che Elidel può essere somministrato contemporaneamente ad antibiotici, antistaminici e corticosteroidi (orali/nasali/inalati).

In base al suo minimo assorbimento, è improbabile che si verifichi una potenziale interazione sistemica con i vaccini. Tuttavia, tale interazione non è stata studiata. Pertanto, in pazienti con malattia presente in forma estesa, si raccomanda di somministrare i vaccini nei periodi liberi dal trattamento.

L'applicazione di pimecrolimus sui siti di vaccinazione, finchè le reazioni locali persistono, non è stata studiata e quindi non è raccomandata.

Non vi sono studi sull'uso in associazione a terapie immunosoppressive somministrate per l'eczema atopico come UVB, UVA, PUVA, azatioprina e ciclosporina A.

Elidel negli animali non ha potenziale fotocarcinogenico (vedere paragrafo 5.3). Tuttavia, dato che l'effetto nell'uomo non è noto, durante l'applicazione di Elidel, si raccomanda di evitare un'esposizione eccessiva della cute ai raggi ultravioletti, inclusa la luce di solarium e le terapie a base di PUVA, UVA o UVB.

In pazienti in trattamento con pimecrolimus crema, raramente sono state osservate reazioni quali sensazione di calore, rash, sensazione di bruciore, prurito o gonfiore subito dopo l'assunzione di alcool (vedere paragrafo 4.8).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di Elidel in donne in gravidanza. Gli studi su animali mediante applicazione cutanea non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi condotti su animali dopo somministrazione orale hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Grazie al minimo assorbimento di pimecrolimus dopo applicazione topica di Elidel (vedere paragrafo 5.2), il rischio potenziale per gli esseri umani è considerato limitato. Elidel tuttavia non deve essere usato durante la gravidanza.

##### Allattamento

Non sono stati condotti studi su animali relativi all'escrezione nel latte dopo applicazione topica e non è stato studiato l'utilizzo di Elidel in donne in allattamento. Non è noto se pimecrolimus sia escreto nel latte dopo l'applicazione topica.

Tuttavia, a causa del basso assorbimento di pimecrolimus a seguito di applicazione topica di Elidel (vedi paragrafo 5.2), il rischio potenziale per gli esseri umani è considerato limitato. È necessario usare cautela quando Elidel è somministrato in donne in allattamento.

Le madri che allattano possono usare Elidel ma non devono applicare Elidel sul seno per evitare una involontaria assunzione orale da parte del neonato.

##### Fertilità

Non ci sono dati clinici sull'effetto di pimecrolimus sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Elidel non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comuni sono costituiti dalle reazioni al sito di applicazione, riscontrate in circa il 19% dei pazienti trattati con Elidel e nel 16% dei pazienti dei gruppi di controllo. Tali reazioni in genere si sono verificate all'inizio del trattamento ed erano di grado leggero/moderato e di breve durata.

Le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di Frequenza secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); molto raro ( $<1/10.000$ ); non noto (non può essere valutata la frequenza sulla base dei dati disponibili).

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non comune	Mollusco contagioso
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Molto raro	Reazioni anafilattiche, incluse forme gravi
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Raro	Intolleranza all'alcool (nella maggior parte dei casi sensazione di calore, rash, sensazione di bruciore, prurito o gonfiore che si sono verificati subito dopo l'assunzione di alcool)
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Infezioni cutanee (follicoliti)
Non comune	Foruncoli, impetigine, herpes simplex, herpes zoster, dermatite da herpes simplex (eczema herpeticum), papilloma cutaneo e aggravamento della patologia di base
Raro	Reazioni allergiche (es. rash, orticaria, angioedema), alterazione del colore della pelle (es. ipopigmentazione, iperpigmentazione)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Brucciore al sito di applicazione
Comune	Reazioni al sito di applicazione (irritazione, prurito ed eritema)
Non comune	Disturbi al sito di applicazione (rash, dolore, parestesia, desquamazione, secchezza, edema)

Post marketing: in pazienti in trattamento con pimecrolimus crema sono stati riportati casi di tumori maligni, compresi tumori cutanei e altri tipi di linfoma, e cancro cutanei (vedere paragrafo 4.4).

Dopo la commercializzazione e negli studi clinici sono stati segnalati casi di linfadenopatia: non è stata tuttavia confermata la correlazione con l'uso di Elidel (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un

monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non c'è esperienza di sovradosaggio con Elidel.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altre preparazioni dermatologiche. Agenti per dermatiti, esclusi i corticosteroidi. Codice ATC: D11AH02.

##### Meccanismo di azione

Il pimecrolimus è un derivato macrolattamico lipofilo dall'ascomicina ad azione antinfiammatoria ed è un inibitore selettivo cellulare della produzione e del rilascio di citochine proinfiammatorie.

Il pimecrolimus si lega con alta affinità alla macrofilina-12 ed inibisce la calcineurina fosfatasi calcio dipendente. Conseguentemente, esso blocca la sintesi delle citochine infiammatorie nei linfociti T.

##### Effetti farmacodinamici

Il pimecrolimus mostra un'elevata attività antinfiammatoria nei modelli animali di infiammazione cutanea dopo applicazione topica e sistemica. Nel modello suino di dermatite allergica da contatto, il pimecrolimus somministrato per via topica è efficace quanto i corticosteroidi di elevata potenza. A differenza dei corticosteroidi, il pimecrolimus non causa atrofia della pelle nei suini e non ha azione sulle cellule di Langerhans nei modelli murini.

Il pimecrolimus non danneggia la risposta immunitaria primaria né ha azione sui linfonodi nei modelli murini di dermatite allergica da contatto. Il pimecrolimus somministrato per via topica rispetto ai corticosteroidi penetra nella cute dei soggetti umani in maniera molto simile ma vi si diffonde molto meno, evidenziando un potenziale molto basso di assorbimento sistemico di pimecrolimus.

Concludendo il pimecrolimus ha un profilo farmacologico selettivo per la cute che differisce da quello dei corticosteroidi.

##### Efficacia clinica e sicurezza

Il profilo di efficacia e sicurezza di Elidel è stato studiato in oltre 2.000 pazienti inclusi neonati ( $\geq 3$  mesi di età), bambini, adolescenti e adulti arruolati in studi di fase II e fase III. Oltre 1.500 di questi pazienti sono stati trattati con Elidel e più di 500 hanno ricevuto un trattamento di controllo, per esempio un veicolo indistinguibile da Elidel e/o corticosteroidi topici.

##### Trattamento a breve termine (acuto):

**Bambini e adolescenti:** Sono stati condotti due studi di sei settimane, controllati con veicolo, su un totale di 403 pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e i 17 anni. Ai pazienti è stata somministrato Elidel due volte al giorno. I dati dei due studi sono stati riuniti.

**Neonati:** È stato condotto uno studio di sei settimane simile al precedente su 186 pazienti di età compresa tra i 3 e i 23 mesi.

Nei tre studi della durata di sei settimane i risultati relativi all'efficacia all'endpoint erano i seguenti:

Endpoint	Criteri	Bambini e adolescenti			Neonati		
		Elidel 1% (N=267)	Veicolo (N=136)	P	Elidel 1% (N=123)	Veicolo (N=63)	P
IGA*:	Chiara o quasi chiara <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Miglioramento <sup>2</sup>	59,9%	33%	Non rilevato	68%	40%	Non rilevato
Prurito:	Assente o lieve	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Complessivo (cambiamento medio %) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Testa/Collo (cambiamento medio %) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\* **Investigators Global Assessment- Valutazione Globale del Ricercatore**  
 ° **Eczema Area Severity Index (EASI - Indice Gravità Area Eczema):** cambiamento medio % nei segni clinici (eritema, infiltrazioni, escoriazioni, lichenificazione) e area superficie corporea coinvolta  
<sup>1</sup>: p basato sul test CMH stratificato per centro  
<sup>2</sup> **Miglioramento= IGA inferiore rispetto alle caratteristiche di partenza**  
<sup>3</sup>: p basato sul modello ANCOVA di EASI all'endpoint del Giorno 43, con centro e trattamento come fattori ed EASI basale (Giorno 1) come covariata

Un miglioramento significativo del prurito è stato osservato durante la prima settimana di trattamento nel 44% di bambini e adolescenti e nel 70% dei neonati.

**Adulti:** Elidel era meno efficace del betametasono-17-valerato allo 0,1% nel trattamento a breve termine (3 settimane) di adulti con dermatite atopica di grado da moderato a grave.

#### Trattamento a lungo termine

Sono stati condotti due studi in doppio cieco sul trattamento a lungo termine della dermatite atopica su 713 bambini e adolescenti (2-17 anni) e 251 neonati (3-23 mesi). L'uso di Elidel è stato valutato come terapia di base.



Elidel è stato somministrato ai primi segni e sintomi di prurito e arrossamento per prevenire la progressione delle riacutizzazioni della dermatite atopica. Il trattamento con corticosteroidi topici di media potenza è stato iniziato solo in caso di grave riacutizzazione della malattia non controllata da Elidel. Quando è stata iniziata la terapia con corticosteroidi per il trattamento delle riacutizzazioni, la terapia con Elidel è stata sospesa. Il gruppo di controllo è stato trattato con un veicolo indistinguibile da Elidel al fine di mantenere la "cecità" dello studio.

Entrambi gli studi hanno evidenziato una riduzione significativa nell'incidenza delle riacutizzazioni ( $p < 0,001$ ) a favore del trattamento con Elidel; il trattamento con Elidel ha mostrato una migliore efficacia in tutte le valutazioni secondarie (Indice Gravità Area Eczema, Valutazione Globale del Ricercatore, valutazione del soggetto); dopo una settimana di trattamento con Elidel il prurito era sotto controllo. Un numero maggiore di pazienti trattati con Elidel ha completato una cura di 6 mesi (bambini [61% Elidel vs 34% gruppo di controllo]; neonati [70% Elidel vs 33% controllo]) e di 12 mesi in assenza di riacutizzazioni (bambini [51% Elidel vs 28% controllo], neonati [57% Elidel vs 28% controllo]).

Elidel permette un risparmio nell'utilizzo di corticosteroidi topici: un numero maggiore di pazienti sottoposti a trattamento con Elidel non ha usato corticosteroidi durante i 12 mesi (bambini: 57% Elidel vs 32% gruppo di controllo, neonati 64% Elidel vs 35% controllo). L'efficacia di Elidel si è mantenuta nel tempo.

È stato inoltre condotto uno studio di 6 mesi, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllato con veicolo, dal disegno simile, su 192 pazienti adulti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. Un farmaco corticosteroide topico è stato utilizzato nel  $14,2 \pm 24,2$  % dei giorni del periodo di trattamento di 24 settimane nel gruppo Elidel e nel  $37,2 \pm 34,6$  % dei giorni nel gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Il 50,0 % dei pazienti trattati con Elidel non ha accusato l'insorgenza di riacutizzazioni rispetto al 24,0 % dei pazienti randomizzati del gruppo di controllo.

È stato condotto uno studio clinico in doppio cieco della durata di un anno in pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave al fine di confrontare Elidel con la crema a base di triamcinolone acetone 0,1% (per il tronco e le estremità) più la crema a base di idrocortisone acetato 1% (per il volto, il collo e le zone intertriginose). Sia Elidel che i corticosteroidi topici sono stati utilizzati senza restrizioni. Metà dei pazienti del gruppo di controllo ha ricevuto corticosteroidi topici per più del 95% della durata dello studio. Elidel era meno efficace della crema di triamcinolone acetone 0,1% (per il tronco e le estremità) più la crema di idrocortisone acetato 1% (per il volto, il collo e le zone intertriginose) nel trattamento a lungo termine (52 settimane) di pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave.

Sono stati condotti studi clinici controllati a lungo termine della durata di 1 anno. Sono disponibili dati clinici relativi a pazienti pediatrici di età fino a 24 mesi.

Non è stata studiata una frequenza di somministrazione maggiore a due volte al giorno.

### Studi specifici

Gli studi di tollerabilità condotti hanno evidenziato che Elidel non ha dimostrato avere potenziale sensibilizzante per contatto, fototossico o fotosensibilizzante, né hanno dimostrato irritazioni cumulative.

Sono stati condotti studi sul potenziale atrofogenico di Elidel in soggetti umani confrontandola con steroidi topici di potenza media ed elevata (betametasone-17-valerato crema allo 0,1%, triamcinolone acetone crema allo 0,1%) e con un veicolo in sedici volontari sani sottoposti a un trattamento di 4 settimane. Entrambi i corticosteroidi topici hanno indotto una significativa riduzione nello spessore cutaneo misurato mediante ecografia, mentre Elidel e il relativo veicolo non hanno provocato alcuna riduzione dello spessore cutaneo.

### Popolazione pediatrica

I risultati degli studi clinici condotti sui neonati, bambini e adolescenti sono riportati in dettaglio nel precedente paragrafo 5.1

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Dati relativi agli animali

La biodisponibilità di pimecrolimus nei “maiali nani” successiva ad una singola dose dermica (somministrata per 22 ore in condizioni di bendaggio semi-occlusivo) era pari allo 0,03%. La quantità di sostanza attiva-materiale correlato è rimasta praticamente costante nella pelle al sito di applicazione (quasi esclusivamente pimecrolimus immodificato) per 10 giorni.

### Dati in soggetti umani

#### Assorbimento nei soggetti adulti

L'esposizione sistemica al pimecrolimus è stata studiata in 12 soggetti adulti con dermatite atopica che sono stati sottoposti a trattamento con Elidel due volte al giorno per 3 settimane. L'area di superficie corporea (Body Surface Area - BSA) affetta era pari al 15-59%. Il 77,5% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml e il 99,8% dei campioni complessivi era inferiore a 1 ng/ml. La maggiore concentrazione plasmatica di pimecrolimus è stata di 1,4 ng/ml in un paziente.

In 40 pazienti adulti sottoposti a trattamento con Elidel sino a un anno, e che presentavano all'inizio una BSA colpita pari al 14-62%, il 98% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml. Una concentrazione ematica massima di 0,8 ng/ml è stata registrata in soli 2 pazienti sottoposti a un trattamento di 6 settimane. Nei pazienti sottoposti a trattamento di 12 mesi non si è registrato alcun aumento della concentrazione plasmatica nel tempo. In 8 pazienti adulti affetti da dermatite atopica, nei quali i livelli di AUC potevano essere calcolati, i valori AUC<sub>(0-12h)</sub> erano compresi tra 2,5 e 11,4 ng·h/ml.

#### Assorbimento nei bambini

L'esposizione sistemica al pimecrolimus è stata studiata in 58 pazienti pediatriche di età compresa tra i 3 mesi e i 14 anni. L'area di superficie corporea affetta era compresa tra 10-92%. Questi bambini sono stati sottoposti a trattamento con Elidel due volte al giorno per 3 settimane e 5 di essi sono stati sottoposti a trattamento “secondo necessità” per un anno.

Le concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus erano particolarmente basse rispetto all'estensione delle lesioni trattate o alla durata della terapia. Esse presentavano valori simili a quelli misurati nei pazienti adulti. Circa il 60% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml e il 97% di tutti i campioni era inferiore a 2 ng/ml. Le concentrazioni maggiori, registrate in due pazienti pediatriche di età compresa tra gli 8 mesi e i 14 anni, erano pari a 2,0 ng/ml.

Nei neonati (di età compresa tra i 3 e i 23 mesi), la concentrazione plasmatica massima misurata è stata di 2,6 ng/ml. Nei 5 bambini sottoposti a trattamento per 1 anno, le concentrazioni plasmatiche erano particolarmente basse (concentrazione massima di 1,94 ng/ml in 1 paziente). Non si è registrato alcun aumento delle concentrazioni ematiche nel tempo durante i 12 mesi di trattamento.

In 8 pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e i 14 anni i valori AUC<sub>(0-12h)</sub> erano compresi tra 5,4 e 18,8 ng·h/ml. I valori di AUC osservati nei pazienti che all'inizio del trattamento presentavano un'area colpita < 40% BSA erano paragonabili a quelli dei pazienti con ≥ 40% BSA.

Negli studi di farmacologia clinica la massima area di superficie corporea trattata era pari al 92% e fino al 100% negli studi di Fase III.

#### Distribuzione

Coerentemente alla selettività cutanea, dopo l'applicazione topica, i livelli di pimecrolimus nel sangue sono molto bassi. Non è stato quindi possibile determinare il metabolismo del pimecrolimus dopo somministrazione topica. Gli studi in vitro di legame alle proteine plasmatiche hanno dimostrato che il 99,6% di pimecrolimus che si trova nel plasma è legato alle proteine. La frazione maggiore di pimecrolimus nel plasma è legata a differenti lipoproteine.

#### Biotrasformazione

Dopo una somministrazione singola di pimecrolimus radiomarcato per via orale in pazienti sani, il pimecrolimus non modificato era la maggiore sostanza attiva-componente correlato al farmaco presente nel sangue; vi erano poi numerosi metaboliti minori di polarità moderata che sembravano essere i prodotti di O-demetilazione ed ossigenazione.

Non è stato osservato metabolismo di pimecrolimus nella cute umana *in vitro*.

#### Eliminazione

La radioattività correlata alla sostanza attiva era escreta principalmente mediante le feci (78,4%) e solo in piccola parte (2,5%) era presente nelle urine. Il recupero medio complessivo della radioattività era pari all'80,9%. Il composto progenitore non è stato individuato nelle urine e meno dell'1% della radioattività presente nelle feci era riconducibile al pimecrolimus non modificato.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di tossicità riproduttiva e carcinogenesi utilizzando la somministrazione orale hanno prodotto effetti a esposizioni significativamente superiori a quelle che nell'uomo sono di significato clinico trascurabile. Il pimecrolimus non ha potenziale genotossico, antigenico, fototossico, fotoallergenico o fotocarcinogenico. Applicazioni dermiche effettuate in studi sullo sviluppo embrio/fetale in ratti e conigli e in studi di carcinogenesi in topi e ratti, hanno dato risultati negativi.

In studi di tossicità a dose ripetuta in ratti di sesso maschile e femminile dopo somministrazione orale di 10 o 40 mg/kg/giorno (= da 20 a 60 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica) erano stati osservati effetti sugli organi della riproduzione ed alterazioni delle funzioni degli ormoni sessuali. Questo viene ripreso dai risultati degli studi sulla fertilità. Il valore al quale non si sono osservati effetti avversi (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) relativi alla fertilità negli animali di sesso femminile era pari a 10 mg/kg/giorno (= 20 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica). Negli studi di embriotossicità condotti nei conigli in seguito a somministrazione orale era stata osservata a somministrazioni pari a 20 mg/kg/giorno (= 7 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica) una percentuale più elevata di riassorbimento associata a tossicità materna. Il numero medio di feti viventi non era interessato.

In uno studio di tossicità orale della durata di 39 settimane condotto su scimmie si sono osservati a tutti i dosaggi aumenti dose-dipendenti nell'incidenza di linfomi. In pochi animali, in seguito all'interruzione della somministrazione, si sono osservati segni di recupero e/o almeno parziale reversibilità degli effetti. L'impossibilità di definire il NOAEL impedisce una valutazione del margine di sicurezza esistente tra una concentrazione non cancerogena per la scimmia e l'esposizione ai pazienti. L'esposizione sistemica a valori di LOAEL pari a 15 mg/kg/die era di 31 volte più alta dell'esposizione massima osservata nei soggetti umani (paziente pediatrico). Poiché non è noto il potenziale effetto immunosoppressore locale associato all'uso a lungo termine di pimecrolimus crema, non si possono completamente escludere i rischi sull'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trigliceridi a catena media  
Alcool oleico  
Glicole propilenico (E1520)  
Alcool stearilico  
Alcool cetilico  
Mono e di gliceridi  
Sodio cetostearil solfato  
Alcool benzilico  
Acido citrico anidro  
Sodio idrossido

Acqua depurata.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni. Dopo la prima apertura del contenitore: 12 mesi.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio con laccatura interna protettiva fenol-epossidica e tappo a vite in polipropilene.

Tubi da 5,15, 30, 60 e 100 grammi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Contemporaneamente ad Elidel è possibile applicare emollienti (vedere paragrafo 4.2).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Meda Pharma S.p.A.  
Via Felice Casati 20  
20124 Milano

## **8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Tubo 1% 15 grammi: AIC n. 036006017  
Tubo 1% 30 grammi: AIC n. 036006029  
Tubo 1% 60 grammi: AIC n. 036006031  
Tubo 1% 100 grammi: AIC n. 036006043

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 01.12.2004  
Rinnovo autorizzazione: 07.06.2013

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco