

ELIDEL

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Elidel 1% crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g di crema contiene 10 mg di pimecrolimus.

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Biancastra ed omogenea.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Elidel è indicato in pazienti con dermatite atopica (eczema) di grado da lieve a moderato dai due anni di età in poi per:

trattamento a breve termine dei segni e dei sintomi

trattamento intermittente a lungo termine per prevenire l'insorgenza di riacutizzazioni

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Elidel deve essere prescritta da medici con esperienza nel trattamento topico della dermatite atopica.

Dati ottenuti da studi clinici supportano il trattamento intermittente con Elidel fino ad una durata di 12 mesi.

Se non si verificano miglioramenti dopo 6 settimane, o in caso di esacerbazione della malattia, il trattamento con Elidel deve essere interrotto 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. Trattare con Elidel ogni area 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 “Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso”).

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 per tutta la durata dei segni e dei sintomi. In caso di interruzione, per prevenire l’insorgenza di riacutizzazioni il trattamento deve essere ripreso come se si trattasse della prima insorgenza dei segni e dei sintomi.

Subito dopo l’applicazione di Elidel è possibile utilizzare creme emollienti.

A causa del basso assorbimento sistemico, non esistono restrizioni né per quanto riguarda il dosaggio giornaliero, né riguardo all’estensione della superficie corporea trattata o alla durata del trattamento.

Pazienti pediatrici

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

L’uso di Elidel nei pazienti di età inferiore ai 2 anni non è raccomandato finché ulteriori dati non siano resi disponibili.

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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pimecrolimus, altri macrolattami o a uno qualsiasi degli eccipienti. Per gli eccipienti vedere 6.1.

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d’impiego

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

Non sono stati condotti studi sull’efficacia e la sicurezza di Elidel nel trattamento di lesioni eczematose infettate. 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.

Sebbene i pazienti trattati con Elidel abbiano sperimentato un'incidenza di infezioni batteriche della cute complessivamente inferiore a quella verificatasi nei pazienti trattati con un veicolo indistinguibile da Elidel, i 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.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e le membrane mucose. In caso di applicazione accidentale su queste zone, ripulirle con cura e/o risciacquare accuratamente.

L'uso di Elidel in pazienti con bendaggi occlusivi non è stato studiato; è sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

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

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.

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 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni").

Elidel non è stato studiato in pazienti immunocompromessi ed in pazienti con evidenza di tumori maligni cutanei e non ci sono dati a supporto del suo utilizzo in tale tipologia di pazienti.

Non è noto l'effetto a lungo termine sulla risposta immunitaria cutanea locale e sull'incidenza di tumori maligni cutanei.

Elidel contiene alcool cetilico ed alcool stearilico che possono causare reazioni cutanee locali. Elidel contiene anche glicol propilenico, che può causare irritazione della pelle.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Potenziali interazioni tra Elidel e altri prodotti medicinali non sono state valutate sistematicamente. Il pimecrolimus è metabolizzato esclusivamente dal citocromo CYP 450 3A4. Grazie al suo minimo assorbimento, eventuali interazioni di Elidel con prodotti medicinali ad uso sistemico non dovrebbero manifestarsi (vedere Paragrafo 5.2: Proprietà farmacocinetiche). I dati a disposizione indicano che Elidel può essere somministrato contemporaneamente ad antibiotici, antistaminici e corticosteroidi (orali/nasali/inalati).

Grazie 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'utilizzo concomitante di altre preparazioni antinfiammatorie topiche includendo i corticosteroidi non è stato indagato, pertanto Elidel non deve essere utilizzato in concomitanza a corticosteroidi topici ed altri prodotti antiinfiammatori ad uso topico. 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 "Dati preclinici di sicurezza"). 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.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di Elidel durante la gravidanza. Gli studi condotti sugli animali mediante applicazione cutanea non indicano effetti collaterali diretti o indiretti sullo sviluppo fetale/embrionale. Gli studi condotti sugli animali dopo somministrazione orale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere Paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia, grazie al minimo assorbimento di pimecrolimus dopo applicazione topica di Elidel (vedere Paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"), il rischio potenziale per gli uomini è limitato.

Elidel tuttavia non deve essere utilizzato 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 è 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 "Proprietà farmacocinetiche"), il rischio potenziale per i

soggetti umani è limitato. Usare cautela quando Elidel è somministrato in donne in allattamento.

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

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

Non si riportano effetti conosciuti di Elidel sulla capacità di guidare e sull'uso di 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.

Frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); molto raro ($<1/10000$, compresi casi isolati).

- molto comuni: bruciore al sito di applicazione
- comuni: reazioni al sito di applicazione (irritazioni, prurito ed eritema), infezioni cutanee (follicoliti)
- non comune: foruncoli, impetigine, herpes simplex, herpes zoster, dermatite da herpes simplex (eczema herpeticum), mollusco contagioso, papilloma cutaneo, problemi al sito di applicazione quali rash, dolore, parestesia, desquamazione, secchezza, edema, aggravamento della patologia di base.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio con Elidel.

Non sono stati riportati casi di ingestione accidentale del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: {categoria}, codice ATC: {codice}: non ancora disponibile.

Farmacologia non clinica

Il pimecrolimus è un derivato macrolattamico lipofilico 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, il pimecrolimus blocca la sintesi delle citochine infiammatorie nei linfociti T.

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 possiede solo un potenziale basso di interferenza con le risposte del sistema immunitario sistemico, come evidenziato nei modelli standard di immunosoppressione sistemica. In aggiunta, il pimecrolimus non danneggia la risposta immunitaria primaria e non 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. Combina un'elevata attività antiinfiammatoria cutanea con un basso potenziale di danneggiamento dell'attività di immunosorveglianza locale e sistemica.

Dati clinici

Il profilo di efficacia e sicurezza di Elidel è stato studiato in oltre 2000 pazienti inclusi neonati (≥ 3 mesi di età), bambini, adolescenti e adulti in studi di fase II e fase III. Oltre 1500 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 pediatrici 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 ¹	34.8%	18.4%	< 0.001	54.5%	23.8%	<0.001
IGA*	Miglioramento ²	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 %) ³	-43.6	-0.7	< 0.001	-61.8	+7.35	<0.001
EASI°:	Testa/Collo (cambiamento medio %) ³	-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

¹: p basato sul test CMH stratificato per centro

² Miglioramento= IGA inferiore rispetto alle caratteristiche di partenza

³: 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 betametasone-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 ± 24.2 % dei giorni del periodo di trattamento di 24 settimane nel gruppo Elidel e nel 37.2 ± 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.

E' 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.

Studi clinici a lungo termine sono stati della durata di 1 anno. Non ci sono dati clinici oltre un anno di trattamento.

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 fotosensibilizzante, fototossico o sensibilizzante per contatto, 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.

5.2 PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

Dati relativi agli animali

La biodisponibilità di pimecrolimus nei "minipigs" 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 rimasto 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_(0-12h) 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%. I 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 e 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.

Negli infanti (di età compresa tra i 3 e i 23 mesi), la concentrazione massima misurata è stata di 2.6 ng/ml. Nei 5 bambini sottoposti a trattamento per 12 mesi, 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_(0-12h) erano compresi tra 5.4 e 18.8 ng·h/ml. I valori 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 clinici la massima area di superficie corporea trattata era pari al 92% e fino al 100% negli studi di Fase III.

Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione

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.

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 il prodotto di O-demetilazione ed ossigenazione. 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 solo l'1% della radioattività presente nelle feci era riconducibile al pimecrolimus non modificato.

Non sono stati osservati fenomeni di metabolizzazione del pimecrolimus nella cute umana *in vitro*.

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 sufficientemente maggiori rispetto 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 – NOEL) 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trigliceridi a catena media
alcool oleico
glicole propilenico
alcool stearilico
alcool cetilico
mono e di gliceridi
sodio cetostearil solfato
alcool benzilico
acido citrico anidro
sodio idrossido
acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

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

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare al di sopra di 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 15, 30, 60 e 100 grammi.

6.6 Istruzioni per la manipolazione

Contemporaneamente ad Elidel è possibile applicare emollienti (vedere Paragrafo 4.2 “ Posologia e modo di somministrazione”.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO/I DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tubo 1% 15 grammi: AIC n. 036006017/M

Tubo 1% 30 grammi: AIC n. 036006029/M

Tubo 1% 60 grammi: AIC n. 036006031/M

Tubo 1% 100 grammi: AIC n. 036006043/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 01.12.2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2004