

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Elidel 10 mg/g crème

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 g de crème contient 10 mg de pimécrolimus.

Excipients à effet notoire:

1 g de crème contient 10 mg d'alcool benzylique, 40 mg d'alcool cétylique, 40 mg d'alcool stéarylique et 50 mg propylène glycol (E 1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Crème.

Blanchâtre et homogène.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients âgés de 3 mois et plus, lorsque le traitement par corticostéroïdes topiques est déconseillé ou impossible. Ceci peut inclure :

- Intolérance aux corticostéroïdes topiques
- Manque d'efficacité des corticostéroïdes topiques
- Utilisation sur le visage et le cou où un traitement intermittent prolongé par corticostéroïdes topiques peut être inapproprié.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Le traitement par Elidel doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la dermatite atopique.

Elidel peut s'utiliser à court terme pour le traitement des signes et des symptômes de l'eczéma atopique et de manière intermittente à long terme pour la prévention d'une progression en poussées.

Débuter le traitement par Elidel dès l'apparition des premiers signes et symptômes de dermatite atopique. N'appliquer Elidel que sur les surfaces atteintes de dermatite atopique. Utiliser le pimécrolimus le moins longtemps possible pendant les poussées de la maladie. Le patient ou le soignant doit arrêter d'utiliser le pimécrolimus dès la disparition des signes et des symptômes. Le traitement doit être intermittent, de court-terme et non continu.

En l'absence d'une amélioration après 6 semaines de traitement, ou en cas d'exacerbation de la maladie, arrêter le traitement par Elidel. Réévaluer le diagnostic de dermatite atopique et envisager d'autres alternatives thérapeutiques.

##### *Adultes*

Appliquer une fine couche d'Elidel deux fois par jour sur la peau lésée et masser délicatement jusqu'à résorption complète. Traiter chaque zone cutanée atteinte avec du pimécrolimus jusqu'à disparition des lésions, puis arrêter le traitement.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Elidel peut s'utiliser sur toutes les surfaces cutanées, y compris la tête et le visage, le cou et les plis cutanés, à l'exception des muqueuses. Ne pas appliquer Elidel sous occlusion (voir rubrique 4.4).

Dans la prise en charge à long terme de la dermatite atopique (eczéma), débiter le traitement par Elidel dès la première apparition des signes et symptômes de dermatite atopique, afin de prévenir les poussées de la maladie. Elidel doit s'utiliser deux fois par jour. Des émoullients peuvent être appliqués juste après l'utilisation d'Elidel.

### *Population pédiatrique*

Pour les nourrissons (3-23 mois), les enfants (2 à 11 ans) et les adolescents (12 à 17 ans), la posologie et le mode d'administration sont les mêmes que pour les adultes.

### *Patients âgés*

La dermatite atopique (eczéma) s'observe rarement chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les études cliniques réalisées avec Elidel n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients de cette tranche d'âge pour pouvoir déterminer si ces sujets répondent différemment ou pas par rapport aux patients plus jeunes.

## **Mode d'administration**

Appliquer une fine couche d'Elidel deux fois par jour sur les surfaces atteintes.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au pimécrolimus, aux autres macrolactames ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Ne pas utiliser la crème de pimécrolimus chez les patients avec une immunodéficience congénitale ou acquise, ni chez les patients sous traitement causant une immunosuppression.

L'effet à long terme sur la réponse immunitaire locale de la peau et sur l'incidence des tumeurs malignes cutanées n'est pas connu. Ne pas appliquer le pimécrolimus sur les lésions cutanées potentiellement malignes ou pré-malignes.

Ne pas appliquer le pimécrolimus sur des surfaces atteintes par une infection virale cutanée aiguë (herpès simplex, varicelle).

L'efficacité et la sécurité d'Elidel n'ont pas été évaluées dans le traitement de la dermatite atopique cliniquement infectée. Avant de débiter un traitement par Elidel, attendre la disparition des infections cliniques au niveau des zones à traiter.

Bien que les patients ayant une dermatite atopique soient prédisposés aux infections cutanées superficielles, y compris l'eczéma herpeticum (éruption varicelliforme de Kaposi), le traitement par pimécrolimus peut être associé à un risque accru d'infection cutanée par le virus herpès simplex ou d'eczéma herpeticum (se manifestant comme une extension rapide de lésions vésiculaires et érosives). En présence d'une infection cutanée à herpès simplex, interrompre le traitement par pimécrolimus au site de l'infection jusqu'à la disparition de l'infection virale.

Les patients ayant une dermatite atopique sévère peuvent présenter un risque accru d'infections cutanées bactériennes (impétigo) durant le traitement par le pimécrolimus.

L'utilisation d'Elidel peut induire des réactions légères et transitoires au niveau du site d'application, telles qu'une sensation de chaleur et/ou de brûlure (voir rubrique 4.8). Si la réaction au site d'application est sévère, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué.

La prudence est requise afin d'éviter tout contact avec les yeux et les muqueuses. En cas d'application accidentelle sur ces zones, la crème doit être soigneusement essuyée et/ou rincée à l'eau.

Les médecins doivent informer les patients concernant les mesures appropriées de protection solaire, telles qu'une réduction de la durée d'exposition au soleil, l'application d'un écran solaire et le port d'un vêtement adéquat pour couvrir la peau (voir rubrique 4.5).

La substance active d'Elidel est le pimécrolimus, un inhibiteur de la calcineurine. Chez les patients transplantés, une exposition systémique prolongée à une immunosuppression intense suite à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine a été associée à un risque accru de développement de lymphomes et de tumeurs malignes cutanées.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Des cas de tumeurs malignes, incluant des lymphomes cutanés et d'autres types de lymphomes, ainsi que des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients utilisant la crème à base de pimécrolimus (voir rubrique 4.8). Cependant, des concentrations systémiques significatives de pimécrolimus n'ont pas été retrouvées chez les patients atteints de dermatite atopique et traités par Elidel.

Dans les études cliniques, 14/1 544 (0,9 %) cas de lymphadénopathie ont été rapportés pendant l'utilisation d'Elidel 10 mg/g crème (voir rubrique 4.8). Ces cas de lymphadénopathie étaient généralement liés à des infections et ont disparu sous thérapie antibiotique appropriée. Sur ces 14 cas, la majorité avait soit une étiologie claire soit une résolution connue. Chez les patients qui utilisent Elidel 10 mg/g crème et qui développent une lymphadénopathie, il faut rechercher l'étiologie de cette dernière. En l'absence d'étiologie claire pour la lymphadénopathie, ou en présence d'une mononucléose infectieuse aiguë, interrompre le traitement par pimécrolimus. Surveiller les patients développant une lymphadénopathie afin de s'assurer de la guérison de la lymphadénopathie.

### *Populations avec risque potentiellement accru d'exposition systémique*

Elidel n'a pas été étudié chez les patients présentant un syndrome de Netherton. En raison d'une augmentation possible de l'absorption systémique du pimécrolimus, l'utilisation d'Elidel n'est pas recommandée chez les patients ayant un syndrome de Netherton.

La sécurité du pimécrolimus n'ayant pas été établie chez les patients atteints d'érythrodermie, l'utilisation d'Elidel chez ces patients ne peut être recommandée.

L'utilisation d'Elidel sous occlusion n'a pas été étudiée chez les patients. Les pansements occlusifs sont déconseillés. Chez les patients présentant une peau fortement enflammée et/ou abîmée, les concentrations systémiques peuvent être plus élevées.

Elidel contient de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique qui peuvent provoquer des réactions cutanées locales (par exemple, dermatite de contact). De plus, Elidel contient également 10 mg d'alcool benzylique pour 1 g de crème, ce qui peut provoquer des réactions allergiques et une irritation locale légère. Elidel contient également 50 mg de propylène glycol (E 1520) pour 1 g de crème, ce qui peut provoquer une irritation cutanée.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les interactions potentielles entre le pimécrolimus et d'autres médicaments n'ont pas été systématiquement évaluées. Le pimécrolimus est exclusivement métabolisé par le CYP450 3A4. Etant donné son taux d'absorption minime, la survenue d'interactions entre le pimécrolimus et des médicaments administrés par voie générale est peu probable (voir rubrique 5.2).

Les données actuellement disponibles indiquent que le pimécrolimus peut être utilisé simultanément avec des antibiotiques, des antihistaminiques et des corticoïdes (par voie orale / nasale / inhalée).

Etant donné son taux d'absorption minime, une éventuelle interaction systémique avec la vaccination est improbable. Par conséquent, chez les patients ayant une maladie étendue, il est recommandé d'administrer les vaccins pendant les périodes d'interruption du traitement.

L'application de pimécrolimus sur les sites de vaccination, aussi longtemps que les réactions locales persistent, n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

Dans une étude de 5 ans menée chez des nourrissons âgés de 3 mois à moins de 12 mois au moment de l'inclusion et présentant une dermatite atopique légère à modérée, les patients présentant une dermatite atopique (DA) traités avec la crème Elidel ou par corticostéroïdes topiques (CST) ont montré une maturation normale de la réponse immunitaire et développé une immunisation efficace contre les antigènes du vaccin (voir rubrique 5.1)

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation concomitante de traitements immunosuppresseurs de l'eczéma atopique tels que les UVB, UVA, PUVA, l'azathioprine et la ciclosporine A.

Le pimécrolimus ne présente aucun potentiel photocarcinogène chez l'animal (voir rubrique 5.3). Toutefois, puisque la pertinence de ces données n'est pas connue chez l'homme, éviter l'exposition excessive de la peau aux rayons ultraviolets, y compris les lampes solaires ou les traitements par PUVA, UVA ou UVB, pendant le traitement par pimécrolimus.

De rares cas de bouffées vasomotrices, d'éruptions cutanées, de brûlures, de démangeaisons ou de gonflements ont été observés peu après la consommation d'alcool chez les patients utilisant la crème contenant le pimécrolimus (voir rubrique 4.8).

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

#### Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates concernant l'utilisation du pimécrolimus chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal en utilisant une application cutanée n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur le développement embryonnaire et fœtal. Les études effectuées chez l'animal après administration par voie orale ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Etant donné le taux d'absorption minimale du pimécrolimus après application topique de pimécrolimus (voir rubrique 5.2), le risque potentiel chez la femme est considéré comme étant limité. Toutefois, le pimécrolimus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### Allaitement

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal sur l'excrétion dans le lait après application topique et l'utilisation d'Elidel n'a pas été étudiée chez les femmes qui allaitent. On ne sait pas si le pimécrolimus est excrété dans le lait après application topique.

Cependant, étant donné le taux d'absorption minimale du pimécrolimus après application topique de pimécrolimus (voir rubrique 5.2), le risque potentiel est considéré comme étant limité chez l'être humain. La prudence est de rigueur en cas d'administration de pimécrolimus à des femmes qui allaitent.

Les mères qui allaitent peuvent utiliser Elidel mais ne doivent pas appliquer Elidel sur les seins afin d'éviter toute prise orale non intentionnelle par le nouveau-né.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques sur les effets du pimécrolimus sur la fertilité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Elidel n'a aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions à l'endroit d'application, rapportées par environ 19 % des patients traités par Elidel et 16 % de ceux du groupe témoin. Ces réactions sont généralement survenues au début du traitement, étaient légères/modérées et de courte durée.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec les fréquences indiquées ci-dessous au cours des études cliniques utilisant la crème contenant 1% de pimécrolimus et sur la base de déclarations spontanées.

*Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).*

<b>Infections et infestations</b>	
Peu fréquent	Molluscum contagiosum
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Très rare	Réactions anaphylactiques incluant des formes sévères
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Rare	Intolérance à l'alcool (dans la plupart des cas, rougeur, éruption cutanée, sensation de brûlure, prurit ou gonflement survenant peu après l'ingestion d'alcool)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	Infections cutanées (folliculite)
Peu fréquent	Furoncle, impétigo, herpès simplex, herpes, zoster, dermatite à herpès simplex (eczéma herpeticum),

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

	papillomes cutanés et aggravation de l'affection
Rare	Réactions allergiques (p. ex. éruption cutanée, urticaire, angio-œdème), coloration anormale de la peau (p. ex. hypopigmentation, hyperpigmentation)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Brûlure à l'endroit d'application
Fréquent	Réactions à l'endroit d'application (irritation, prurit et érythème)
Peu fréquent	Affections à l'endroit d'application (éruption cutanée, douleur, paresthésies, desquamation, sécheresse, œdème)

Après la commercialisation : Des cas d'atteintes malignes, y compris de lymphomes cutanés et d'autres types de lymphomes, et des cancers cutanés ont été rapportés chez des patients utilisant la crème à base de pimécrolimus (voir rubrique 4.4).

Des cas de lymphadénopathie ont été signalés après la mise sur le marché de ce médicament ainsi que dans des essais cliniques, cependant un lien de cause à effet avec un traitement par pimécrolimus n'a pas été établi (voir rubrique 4.4).

### *Population pédiatrique*

La base de données de sécurité clinique pour les enfants âgés de 3 mois et plus traités avec la crème contenant 1% de pimécrolimus comporte des informations très complètes, notamment des données de sécurité à long terme remontant à 5 ans maximum. Les profils de sécurité chez les nourrissons, les enfants et les adolescents étaient comparables en nature et en fréquence pour les effets indésirables observés. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les réactions au site d'application.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
Boîte Postale 97  
1000 Bruxelles  
Madou  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucune expérience concernant un surdosage par Elidel.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres préparations dermatologiques. Médicaments contre la dermatite atopique, à l'exception des corticostéroïdes, code ATC : D11AH02.

### *Mécanisme d'action*

Le pimécrolimus est un anti-inflammatoire lipophile dérivé de l'ascomycine (macrolactame) et un inhibiteur sélectif cellulaire de la production et de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le pimécrolimus se lie avec une haute affinité à la macrophiline-12 et inhibe la calcineurine, phosphatase calcium-dépendante. En conséquence, il bloque la synthèse des cytokines pro-inflammatoires dans les cellules T.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### Effets pharmacodynamiques

Après administration topique ou systémique, le pimécrolimus exerce une forte activité anti-inflammatoire dans des modèles animaux d'inflammation cutanée. Dans le modèle de la dermatite allergique de contact chez le porc, le pimécrolimus en application topique est aussi efficace que les corticostéroïdes puissants. Contrairement aux corticostéroïdes, le pimécrolimus n'induit aucune atrophie cutanée chez le porc et n'altère pas les cellules de Langerhans cutanées des souris.

Le pimécrolimus n'altère pas la réponse immunitaire primaire et n'affecte pas les ganglions lymphatiques dans la dermatite allergique de contact chez la souris. Le pimécrolimus par voie topique pénètre de façon similaire mais s'infiltré beaucoup moins à travers la paroi cutanée humaine que les corticostéroïdes, indiquant un très faible pouvoir d'absorption systémique du pimécrolimus.

En conclusion, le pimécrolimus présente un profil pharmacologique cutané sélectif différent de celui des corticostéroïdes.

### Efficacité et sécurité clinique

Le profil d'efficacité et de sécurité d'Elidel a été évalué chez plus de 2 000 patients, comprenant des nourrissons ( $\geq 3$  mois), des enfants, des adolescents et des adultes inclus dans des études de phase II et III. Plus de 1 500 de ces patients ont été traités par Elidel et plus de 500 ont reçu un traitement de contrôle c.-à-d. un excipient d'Elidel et/ou des corticostéroïdes topiques.

### Traitement à court terme (aigu)

*Enfants et adolescents* : Deux études de 6 semaines contrôlées par excipient ont été menées et incluaient un total de 403 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans. Les patients étaient traités deux fois par jour par Elidel. Les données des deux études ont été regroupées.

*Nourrissons* : Une étude similaire de 6 semaines a été menée chez 186 nourrissons âgés de 3 à 23 mois. Dans ces trois études de 6 semaines, les résultats d'efficacité à la fin de l'étude étaient les suivants :

Paramètre	Critère	Enfants et adolescents			Nourrissons		
		Elidel 1% (N = 267)	Excipient (N = 136)	Valeur p	Elidel 1% (N = 123)	Excipient (N = 63)	Valeur p
IGA*	Disparition totale ou quasi-totale <sup>1</sup>	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Amélioration <sup>2</sup>	59,9 %	33 %	Non calculé	68 %	40 %	Non calculé
Prurit	Absent ou léger	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	< 0,001
EASI°	Global (modification moyenne en %) <sup>3</sup>	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI°	Tête/cou (modification moyenne en %) <sup>3</sup>	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

\* Investigators Global Assessment (Evaluation globale de l'investigateur)

° Eczema Area Severity Index (index de gravité de la zone d'eczéma) : modification moyenne en % des signes cliniques (érythème, infiltration, excoriation, lichénification) et de la surface corporelle atteinte

<sup>1</sup> Valeur de p sur base du test CMH stratifié par centre

<sup>2</sup> Amélioration : IGA plus faible qu'au départ

<sup>3</sup> Valeur de p sur base du modèle ANCOVA de l'EASI au jour final 43, avec le centre et le traitement comme facteurs et l'EASI initial (jour 1) comme covariable

Une amélioration significative du prurit a été observée au cours de la première semaine de traitement chez 44 % des enfants et des adolescents et chez 70 % des nourrissons.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

*Adultes* : Elidel était moins efficace que la bétaméthasone-17-valérate à 0.1 % dans le traitement à court terme (3 semaines) de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte.

### *Traitement à long terme*

Deux études en double aveugle concernant le traitement à long terme de la dermatite atopique ont été menées chez 713 enfants et adolescents (2 à 17 ans) et 251 nourrissons (3 à 23 mois). Elidel était évalué comme traitement de fond.

Elidel était utilisé dès les premiers signes de prurit et de rougeur, afin de prévenir la progression en poussées de dermatite atopique. Un traitement par corticostéroïdes topiques de puissance moyenne n'a été instauré qu'en cas de poussée d'une maladie sévère non contrôlée par Elidel. Lorsque la corticothérapie était initiée pour le traitement des poussées, le traitement était interrompu. Le groupe témoin a reçu un excipient d'Elidel afin de maintenir le caractère double aveugle.

Les deux études ont révélé une réduction significative de l'incidence des poussées ( $p < 0,001$ ) en faveur de pimécrolimus 1% crème ; le traitement par pimécrolimus 1% crème présentait également une meilleure efficacité sur tous les critères d'évaluation secondaires (EASI, évaluation globale de l'investigateur, évaluation du patient) ; le prurit était contrôlé au cours de la première semaine de traitement par pimécrolimus 1% crème. Une proportion plus élevée de patients traités par pimécrolimus 1% crème n'a présenté aucune poussée au cours des 6 mois (enfants [Elidel 61 % vs témoin 34 %] ; nourrissons [Elidel 70 % vs témoin 33 %]) et au cours des 12 mois de traitement (enfants [Elidel 51 % vs témoin 28%] ; nourrissons [Elidel 57 % vs témoin 28 %]).

Elidel a permis de diminuer la consommation de corticostéroïdes topiques : une proportion supérieure de patients du groupe pimécrolimus 1% crème n'a pas utilisé de corticostéroïdes au cours d'une période de 12 mois [enfants (Elidel 57 % vs témoin 32 %) ; nourrissons (Elidel 64 % vs témoin 35 %)]. L'efficacité de pimécrolimus 1% crème s'est maintenue au cours du temps.

Une étude randomisée, contrôlée par excipient, en double aveugle, à groupes parallèles et d'une durée de 6 mois, a été menée selon un plan similaire chez 192 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère. Le recours à un corticostéroïde topique a été nécessaire pendant  $14,2 \pm 24,2$  % des jours de la période de 24 semaines de traitement dans le groupe Elidel et pendant  $37,2 \pm 34,6$  % des jours dans le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). Au total, 50,0 % des patients traités par pimécrolimus 1% n'ont présenté aucune poussée, contre 24,0 % des patients du groupe témoin.

Une étude d'un an, en double aveugle, chez l'adulte présentant une dermatite atopique modérée à sévère a été menée pour comparer Elidel à l'acétonide de triamcinolone en crème à 0,1 % (pour le tronc et les extrémités) plus acétate d'hydrocortisone en crème à 1 % (pour le visage, le cou et les plis). Pimécrolimus 1% crème et les corticostéroïdes topiques étaient utilisés sans aucune restriction. La moitié des patients du groupe témoin a reçu des corticostéroïdes topiques pendant plus de 95 % de la durée de l'étude. Pimécrolimus 1% crème était moins efficace que l'acétonide de triamcinolone en crème à 0,1 % (pour le tronc et les extrémités) plus acétate d'hydrocortisone en crème à 1 % (pour le visage, le cou et les plis) dans le traitement à long terme (52 semaines) de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte.

### *Sécurité à long terme*

Une étude ouverte, randomisée et contrôlée a été menée pendant 5 ans chez 2 418 nourrissons âgés de 3 mois à moins de 12 mois au moment de l'inclusion et présentant une dermatite atopique (DA) légère à modérée. L'objectif principal était de comparer la sécurité en évaluant les effets indésirables et les effets des traitements sur le système immunitaire en développement ainsi que la vitesse de croissance. Les nourrissons ont reçu l'Elidel de manière randomisée ( $n = 1 205$  ; avec des CST à court terme pour les poussées de la maladie) ou des corticostéroïdes topiques (CST) de puissance faible/modérée ( $n = 1 213$ ).

Elidel était bien toléré chez les patients présentant une DA légère à modérée qui étaient âgés de 3 à 12 mois au début de l'étude. Le profil et la fréquence des effets indésirables étaient similaires dans les 2 groupes de traitement. Aucune altération des examens immunitaires systémiques n'a été observée et les sujets présentant une DA qui ont été traités avec la crème contenant 1 % de pimécrolimus ou par CST ont montré une maturation normale de la réponse immunitaire et ont développé une immunisation efficace contre les antigènes du vaccin. Aucune différence apparente de la vitesse de croissance n'a été observée.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### *Etudes spéciales*

Des études de tolérance ont démontré qu'Elidel ne présente pas de potentiel de sensibilisation de contact, de phototoxicité ou de photosensibilisation et elles n'ont montré aucune irritation cumulative.

Le potentiel d'atrophogénicité d'Elidel chez l'être humain a été comparé à deux corticostéroïdes topiques de puissance moyenne et élevée (valérate de 17-bétaméthasone en crème à 0,1 % ; acétonide de triamcinolone en crème à 0,1 %) et à l'excipient, chez seize volontaires sains traités pendant 4 semaines. Les deux corticostéroïdes topiques ont induit une réduction significative de l'épaisseur de la peau mesurée par échographie, contrairement à pimécrolimus 1% crème et à l'excipient, qui n'ont induit aucune diminution de l'épaisseur de la peau.

### *Population pédiatrique*

Les résultats d'études appropriées chez les nourrissons, les enfants et les adolescents sont détaillés ci-dessus dans la rubrique 5.1.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Données obtenues chez l'homme

#### *Absorption chez l'adulte*

L'exposition systémique au pimécrolimus a été étudiée chez 12 adultes ayant une dermatite atopique traités par Elidel deux fois par jour pendant 3 semaines. La surface corporelle atteinte se situait entre 15 et 59 %. 77,5 % des concentrations sanguines de pimécrolimus étaient inférieures à 0,5 ng/ml et 99,8 % de l'ensemble des prélèvements étaient inférieurs à 1 ng/ml. La concentration sanguine la plus élevée de pimécrolimus était de 1,4 ng/ml chez un patient.

Chez 40 adultes traités par Elidel pendant des durées atteignant un an et dont 14 à 62 % de la surface corporelle était atteinte au départ, 98 % des concentrations sanguines de pimécrolimus étaient inférieures à 0,5 ng/ml. Une concentration sanguine maximale de 0,8 ng/ml n'a été mesurée que chez 2 patients à la 6<sup>ème</sup> semaine de traitement. Aucun patient n'a présenté d'augmentation des concentrations sanguines au cours du temps durant les 12 mois de traitement. Chez 8 adultes atteints de dermatite atopique et dont l'ASC a pu être quantifiée, les valeurs de l'ASC<sub>(0-12 h)</sub> s'étendaient de 2,5 à 11,4 ng.h/ml.

#### *Absorption chez les nourrissons, les enfants et les adolescents*

L'exposition systémique au pimécrolimus a été étudiée chez 58 enfants pédiatriques âgés de 3 mois à 14 ans. Parmi eux, 41 patients étaient âgés de moins de 2 ans. La surface corporelle atteinte se situait entre 10 à 92 %. Ces enfants ont été traités par Elidel deux fois par jour pendant 3 semaines. Cinq (8,6%) des 58 patients ont été traités pendant 1 an maximum « au besoin », dont 2 patients âgés de  $\geq 3$  à  $\leq 6$  mois et 3 patients âgés de  $> 6$  à  $\leq 12$  mois.

Les concentrations sanguines de pimécrolimus étaient constamment faibles, indépendamment de l'étendue des lésions traitées ou de la durée du traitement. Elles se sont situées dans des limites similaires à celles mesurées chez les patients adultes.

Environ 67 % des concentrations sanguines de pimécrolimus étaient inférieures à 0,5 ng/ml et 93 % de l'ensemble des prélèvements se situaient en-dessous de 2 ng/ml chez les nourrissons (âgés de 3-23 mois).

Dans le groupe d'âge de  $\geq 3$  à  $\leq 6$  mois, 31 % des prélèvements sanguins avaient des concentrations de pimécrolimus inférieures à 0,5 ng/mL et 90 % avaient des concentrations inférieures à 2,0 ng/mL. La concentration sanguine la plus élevée était de 4,14 ng/mL et a été mesurée dans un prélèvement effectué sur un patient suspecté d'avoir été contaminé pendant la ponction veineuse.

Dans le groupe d'âge de  $> 6$  à  $\leq 12$  mois, 66 % des prélèvements sanguins avaient des concentrations de pimécrolimus inférieures à 0,5 ng/mL et 90 % avaient des concentrations inférieures à 2,0 ng/mL. La concentration sanguine la plus élevée était de 2,6 ng/mL et a été mesurée dans un prélèvement d'un patient.

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Chez les nourrissons âgés de > 12 à < 24 mois, 80 % des prélèvements sanguins avaient des concentrations de pimécrolimus inférieures à 0,5 ng/mL et 97 % avaient des concentrations inférieures à 2,0 ng/mL. La concentration de pimécrolimus maximale dans ce groupe d'âge était de 2,0 ng/mL dans un prélèvement.

Chez les 5 enfants traités pendant 1 an, dont deux d'entre eux âgés de  $\geq 3$  à  $\leq 6$  mois et trois âgés de > 6 à  $\leq 12$  mois, les concentrations sanguines étaient constamment faibles, avec une concentration sanguine maximale de 1,94 ng/ml dans un prélèvement d'un patient âgé de  $\geq 3$  à  $\leq 6$  mois. On n'a observé aucune augmentation des concentrations sanguines avec le temps au cours du temps chez aucun patient pendant les 12 mois de traitement.

Chez les enfants et les adolescents (2 à 14 ans), 68 % des concentrations sanguines de pimécrolimus étaient inférieures à 0,5 ng/mL et 99 % de la totalité des prélèvements étaient inférieurs à 2 ng/mL. La concentration sanguine la plus élevée mesurée chez un patient était de 2,0 ng/mL.

Chez 8 patients âgés de 2 à 14 ans, les valeurs de l'ASC<sub>(0-12 h)</sub> s'étendaient de 5,4 à 18,8 ng-h/ml. Les valeurs de l'ASC observées chez les patients dont la surface corporelle atteinte en début de traitement était < 40 % étaient similaires à celles observées chez ceux dont cette surface était  $\geq 40$  %.

La surface corporelle maximale traitée était de 92 % dans les études de pharmacologie clinique et de 100 % dans les études de phase III.

### *Distribution*

En accord avec sa sélectivité cutanée, les concentrations sanguines de pimécrolimus sont très faibles après application topique. Il était donc impossible de déterminer le métabolisme du pimécrolimus après administration topique. Des études de liaison in vitro aux protéines plasmatiques ont révélé que le taux de liaison du pimécrolimus aux protéines plasmatiques est de 99,6 %. La majeure partie du pimécrolimus se lie à différentes lipoprotéines dans le plasma.

### *Biotransformation*

Chez des sujets sains, après une prise orale unique de pimécrolimus radiomarqué, le pimécrolimus sous forme inchangée était le principal composant sanguin relatif à la substance active et de nombreux métabolites mineurs de polarité modérée, produits par O-déméthylations et oxygénation, ont été détectés.

In vitro, on n'a observé aucun métabolisme du pimécrolimus au niveau de la peau humaine.

### *Elimination*

La radioactivité liée à la substance active était principalement excrétée par voie fécale (78,4 %) et seule une faible fraction (2,5 %) se retrouvait dans les urines. La récupération totale moyenne de la radioactivité était de 80,9 %. La substance mère n'était pas détectée dans les urines et moins de 1 % de la radioactivité fécale était due au pimécrolimus sous forme inchangée.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études conventionnelles de toxicité en administration répétée, de toxicité sur la reproduction et de carcinogénicité, menées après administration orale, ont produit des effets à des doses suffisamment supérieures à celles utilisées chez l'homme pour être considérées de pertinence clinique négligeable. Le pimécrolimus n'a présenté aucun potentiel génotoxique, antigénique, phototoxique, photoallergénique ou photocarcinogénique. Les études sur le développement embryonnaire/foetal réalisées chez le lapin et le rat et les études de carcinogénicité réalisées chez la souris et le rat avec une administration par voie cutanée se sont avérées négatives.

La biodisponibilité du pimécrolimus chez les mini-porcs après une dose cutanée unique (administrée sur une durée de 22 heures sous pansement semi-occlusif) était de 0,03 %. La quantité de produit apparenté à la substance active présente dans la peau au site d'application (presque exclusivement la forme inchangée du pimécrolimus) est restée pratiquement constante pendant 10 jours.

Des effets sur les organes de reproduction et une altération des fonctions hormonales sexuelles ont été observés chez les rats mâles et femelles dans des études de toxicité en administration répétée après l'administration orale de 10 ou

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

40 mg/kg/jour (= 20 à 60 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée). Ceci est confirmé par les résultats de l'étude de fertilité. Le niveau sans effets secondaires observés (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) pour la fertilité de la femelle était de 10 mg/kg/jour (= 20 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée). Dans l'étude d'embryotoxicité par voie orale chez la lapine, un taux de résorption plus élevé associé à une toxicité maternelle a été observé à une dose de 20 mg/kg/jour (= 7 fois l'exposition maximale chez l'homme après application cutanée) ; le nombre moyen de fœtus vivants n'a pas été modifié.

Des augmentations dose-dépendantes de l'incidence des lymphomes ont été observées à toutes les doses dans une étude de toxicité de 39 semaines par voie orale chez le singe. Des signes de récupération et/ou au moins de réversibilité partielle des effets ont été notés chez quelques animaux lors de l'arrêt des dosages. L'échec pour trouver le NOAEL empêche une évaluation de l'intervalle de sécurité entre une concentration non carcinogénique chez le singe et les expositions chez le patient. L'exposition systémique à la dose LOAEL de 15 mg/kg/jour était de 31 fois l'exposition maximale la plus élevée observée chez l'homme (patient pédiatrique). Le risque chez l'homme ne peut complètement être exclu car on ignore le potentiel d'immunosuppression locale suite à une utilisation à long terme de pimécrolimus en crème.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Triglycérides à chaînes moyennes  
Alcool oléylique  
Propylène glycol (E 1520)  
Alcool stéarylique  
Alcool cétylique  
Mono- et diglycérides  
Cétostéaryl sulfate de sodium  
Alcool benzylique  
Acide citrique anhydre  
Hydroxyde de sodium  
Eau purifiée.

### 6.2 Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3 Durée de conservation

2 ans. Après première ouverture du tube : 12 mois.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler.

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Tube en aluminium avec laque intérieure protectrice en phénol-époxy et bouchon à visser en polypropylène.  
Tubes de 5, 15, 30, 60 et 100 grammes.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatrix Healthcare – Terhulpesteenweg 6A – B-1560 Hoeilaart

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE240712

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

28.10.2002

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

**02/2023**

**Date d'approbation : 03/2023**