

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Elidel 10 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de crema contiene 10 mg de pimecrolimus.

Excipiente(s) con efecto conocido

10 mg de alcohol bencílico, 40 mg de alcohol cetílico, 40 mg de alcohol estearílico y 50 mg de propilenglicol (E 1520) en 1 gramo de crema.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Blanquecina y homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes de 2 o más años de edad con dermatitis atópica leve o moderada en los que no se aconseja o no es posible el tratamiento con corticosteroides tópicos. Esto puede ser debido a:

- Intolerancia a corticosteroides tópicos.
- Falta de efecto de corticosteroides tópicos.
- Uso en la cara y cuello donde el tratamiento intermitente prolongado con corticosteroides tópicos puede ser inadecuado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Elidel debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Elidel puede utilizarse a corto plazo para el tratamiento de los signos y síntomas del eccema atópico e intermitentemente a largo plazo para la prevención de la progresión de brotes.

El tratamiento con Elidel debe iniciarse ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica. Elidel debe aplicarse únicamente en las áreas afectadas con dermatitis atópica. Elidel debe utilizarse durante un periodo lo más corto posible en los brotes de la enfermedad. El paciente o cuidador deberán interrumpir el uso de Elidel cuando los signos y síntomas desaparezcan. El tratamiento debe ser intermitente, a corto plazo y discontinuo.

Datos de ensayos clínicos apoyan el tratamiento intermitente con Elidel durante 12 meses.

Si después de 6 semanas de tratamiento no se observa mejoría, o en caso de exacerbación de la enfermedad, deberá interrumpirse el tratamiento con Elidel. Deberá evaluarse de nuevo el diagnóstico de la dermatitis atópica y considerarse otras opciones terapéuticas.

Adultos

Aplicar una capa fina de Elidel en la zona de la piel afectada dos veces al día y friccionar suavemente hasta su completa absorción. Cada zona de la piel afectada debe ser tratada con Elidel hasta que se produzca el aclaramiento de la lesión, momento en el cual deberá interrumpirse el tratamiento.

Elidel puede utilizarse en todas las zonas de la piel, incluidas la cabeza y la cara, el cuello y las zonas intertriginosas, excepto sobre las membranas mucosas. Elidel no debe aplicarse bajo oclusión (ver sección 4.4).

En el tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica (eccema), el tratamiento con Elidel debe iniciarse ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica para prevenir los brotes de la enfermedad. Elidel debe utilizarse dos veces al día. Se pueden aplicar emolientes inmediatamente después de utilizar Elidel.

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de Elidel en pacientes menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de datos adicionales.

La posología y forma de administración para niños (2-11 años) y adolescentes (12-17 años) es igual a la de los adultos.

Pacientes de edad avanzada

La dermatitis atópica (eccema) se observa raramente en los pacientes de 65 años o más. En los ensayos clínicos con Elidel no se incluyó el suficiente número de pacientes de ese rango de edad para determinar si responden de forma distinta a los pacientes más jóvenes.

Forma de administración

Elidel debe aplicarse dos veces al día en las áreas de piel afectadas y mediante una fina capa de crema.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pimecrolimus, otros macrolactámicos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Elidel no debe utilizarse en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas o en pacientes bajo terapia que causa inmunosupresión.

Se desconoce el efecto a largo plazo sobre la respuesta inmune de la piel a nivel local y sobre la incidencia de enfermedades malignas de la piel. Elidel no debe aplicarse en lesiones potencialmente malignas o premalignas de la piel.

Elidel no debe aplicarse sobre superficies afectadas por infecciones víricas agudas cutáneas (herpes simple, varicela).

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Elidel en el tratamiento de la dermatitis atópica infectada clínicamente. Antes de iniciar el tratamiento con Elidel deberán curarse las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan una predisposición a padecer infecciones superficiales de la piel incluyendo eccema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), por ello, el tratamiento con Elidel

puede estar asociado con un mayor riesgo de infección de la piel por el virus del herpes simple, o eccema herpético (manifestándose como una propagación rápida de las lesiones vesiculares y erosivas). En presencia de infección de la piel por herpes simple, deberá interrumpirse el tratamiento con Elidel en el lugar de la infección hasta curación de la misma.

Los pacientes con dermatitis atópica severa pueden presentar un riesgo incrementado de infecciones bacterianas de la piel (impétigo) durante el tratamiento con Elidel.

El uso de Elidel puede causar reacciones leves y transitorias en la zona de aplicación, tales como, sensación de calor y/o quemazón. Si la reacción en la zona de aplicación es severa, deberá volver a evaluarse la relación riesgo–beneficio del tratamiento.

Deberá tenerse precaución para evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas. Si accidentalmente se aplica sobre estas zonas, deberá quitarse la crema frotando a fondo y/o lavando con agua.

Los médicos deberán advertir a los pacientes sobre la conveniencia de adoptar medidas de protección solar, tales como la minimización del tiempo de exposición solar, utilizar productos con pantalla solar y cubrir la piel con ropa adecuada (ver sección 4.5).

Elidel contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) y alcohol bencílico, que puede producir reacciones alérgicas e irritación local leve.

Elidel también contiene propilenglicol (E 1520), que puede producir irritación de la piel.

Elidel contiene el principio activo pimecrolimus, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados, la exposición sistémica prolongada a inmunosupresión intensa seguida de la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina, se ha asociado con un riesgo incrementado de desarrollar linfomas y procesos malignos de la piel.

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, así como cáncer de piel, en pacientes que han utilizado la crema de pimecrolimus (ver sección 4.8). Sin embargo, no se han encontrado niveles significativos de pimecrolimus sistémico en pacientes con dermatitis atópica tratados con Elidel.

En ensayos clínicos, se notificaron 14/1.544 (0,9%) casos de linfadenopatías mientras se utilizaba Elidel 10 mg/g crema. Estos casos estuvieron normalmente relacionados con infecciones y se observó que se resolvían con tratamiento antibiótico adecuado. De estos 14 casos, la mayoría tenía una etiología clara o bien se conocía la forma de resolverlos. Se deberá investigar la etiología de la linfadenopatía en los pacientes que reciban Elidel 10 mg/g crema y la desarrollen. En ausencia de una etiología clara de la linfadenopatía, o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, deberá interrumpirse el tratamiento con Elidel 10 mg/g crema. Deberán controlarse los pacientes que desarrollen linfadenopatías con el fin de asegurar que éstas se resuelven.

Poblaciones con riesgo potencialmente elevado de exposición sistémica.

No se ha estudiado el uso de Elidel en pacientes con síndrome de Netherton. No se recomienda el uso de Elidel en este tipo de pacientes, debido al potencial para incrementar la absorción sistémica de pimecrolimus.

Debido a que no se ha establecido la seguridad de Elidel en pacientes eritrodérmicos, no se puede recomendar el uso del producto en esta población de pacientes.

No se ha estudiado en pacientes el uso de Elidel bajo oclusión. No se recomienda el uso de vendajes oclusivos.

Las concentraciones sistémicas pueden ser más elevadas en pacientes con inflamación y/o lesión grave de la piel.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las posibles interacciones entre Elidel y otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. Pimecrolimus se metaboliza exclusivamente por el CYP 450 3A4. Debido a su mínima absorción, es poco probable que ocurran interacciones entre Elidel y los fármacos de administración sistémica (ver sección 5.2).

Los datos actuales indican que Elidel puede utilizarse simultáneamente con antibióticos, antihistamínicos y corticosteroides (orales/nasales/inhalados).

Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción, es improbable que se produzca una potencial interacción sistémica con las vacunas, aunque no se ha estudiado esta interacción. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad extensa, se recomienda administrar las vacunas durante los intervalos libres de tratamiento.

No se ha estudiado y, por lo tanto, no está recomendada la aplicación de pimecrolimus sobre las zonas donde se ha administrado una vacuna mientras persista la reacción local.

No existe experiencia con el uso concomitante de otros tratamientos inmunosupresores administrados para el eccema atópico, tales como, UVB, UVA, PUVA, azatioprina y ciclosporina A.

Elidel no presenta potencial fotocarcinogénico en animales (ver sección 5.3). Sin embargo, dado que se desconoce su efecto en el hombre, durante el tratamiento con Elidel deberá evitarse la exposición excesiva de la piel a la luz ultravioleta incluyendo la luz solar o el tratamiento con PUVA, UVA o UVB.

Se han observado raros casos de rubor, sarpullido, quemazón, prurito o hinchazón tras las ingesta de alcohol en pacientes que utilizan la crema de pimecrolimus (ver sección 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Elidel en mujeres embarazadas. Los estudios de aplicación dérmica en animales no evidenciaron efectos nocivos ni directos ni indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Se ha observado toxicidad en la reproducción en los estudios en animales después de una administración oral (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica de Elidel (ver sección 5.2), el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. No obstante, Elidel no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

No se realizaron estudios de excreción láctea en animales tras la aplicación tópica y no se ha estudiado el uso de Elidel en mujeres lactantes. Se desconoce si pimecrolimus se excreta en la leche tras la aplicación tópica.

No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica de Elidel (ver sección 5.2), el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. Deberá tenerse precaución cuando se administre Elidel a mujeres lactantes.

En madres lactantes puede utilizarse Elidel pero éste no debe aplicarse sobre los senos para evitar la ingestión oral no intencionada por el recién nacido.

Fertilidad

No hay datos clínicos relativos a los efectos de pimecrolimus sobre la fertilidad en el hombre o la mujer (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Elidel carece de efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes fueron reacciones en la zona de aplicación, notificadas aproximadamente por el 19% de los pacientes tratados con Elidel y el 16% de los pacientes de los grupos control. Estas reacciones se produjeron generalmente al inicio del tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Molusco contagioso
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras	Reacciones anafilácticas, incluyendo formas graves
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras	Intolerancia al alcohol (en la mayoría de los casos se produjo rubefacción, rash, quemazón, picor o hinchazón poco después de la ingesta de alcohol)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Infecciones cutáneas (foliculitis)
Poco frecuentes	Forúnculo, impétigo, herpes simple, herpes zoster, dermatitis por herpes simple (eccema herpético), papiloma cutáneo y empeoramiento de las lesiones
Raras	Reacciones alérgicas (p. ej. rash, urticaria, angioedema), decoloración de la piel (p. ej. hipopigmentación, hiperpigmentación)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Quemazón en la zona de aplicación
Frecuentes	Reacciones en la zona de aplicación (irritación, prurito y eritema)
Poco frecuentes	Trastornos en la zona de aplicación (erupción, dolor, parestesia, descamación, sequedad, edema)

Postcomercialización: Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, así como cáncer de piel, en pacientes que han utilizado la crema de pimecrolimus (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de linfadenopatía en estudios post-autorización y en ensayos clínicos, aunque la relación causal con el tratamiento con Elidel no ha sido confirmada (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humanos: <https://www.notificaRAM.es>

4.9. Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis con Elidel.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos. Agentes para el tratamiento de la dermatitis atópica, excluyendo corticosteroides. Código ATC: D11AH02

Mecanismo de acción

Pimecrolimus es un antiinflamatorio lipofílico derivado macrolactámico de la ascomicina y un inhibidor selectivo celular de la formación y liberación de las citocinas proinflamatorias.

Pimecrolimus se une con gran afinidad a la macrofilina-12 inhibiendo la calcineurina fosfatasa dependiente del calcio. En consecuencia, impide la síntesis de las citocinas inflamatorias en los linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

Pimecrolimus presenta una gran actividad antiinflamatoria en los modelos animales de inflamación de la piel, tras su aplicación tópica y sistémica, siendo tan eficaz como los corticosteroides de gran potencia, tras su aplicación tópica en el modelo porcino de dermatitis alérgica de contacto. A diferencia de los corticosteroides, pimecrolimus no causa atrofia en la piel de los cerdos y no afecta a las células de Langerhans en la piel murina.

Pimecrolimus no perjudica la respuesta inmunitaria primaria ni afecta a los nódulos linfáticos en el modelo murino de dermatitis alérgica de contacto. Pimecrolimus tópico penetra al interior de la piel humana de forma semejante a los corticosteroides, sin embargo, atraviesa la misma en mucho menor grado, lo cual indica un potencial muy bajo de pimecrolimus para la absorción sistémica.

En conclusión, pimecrolimus tiene un perfil farmacológico dermoselectivo, diferente de los corticosteroides.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha evaluado el perfil de eficacia y seguridad de Elidel en más de 2.000 pacientes incluyendo lactantes (≥ 3 meses), niños, adolescentes y adultos incluidos en los estudios en fase II y III. Unos 1.500 de estos pacientes se trataron con Elidel y unos 500 con tratamiento control, es decir, con el vehículo de Elidel y/o corticosteroides tópicos.

Tratamiento a corto plazo (agudo):

Niños y adolescentes: Se efectuaron dos ensayos controlados con vehículo, de seis semanas de duración, en los que participó un total de 403 pacientes pediátricos de entre 2 a 17 años de edad. Se trataron los pacientes dos veces al día con Elidel. Se agruparon los datos de ambos estudios.

Lactantes: Se llevó a cabo un estudio similar de seis semanas en 186 pacientes de entre 3 y 23 meses de edad.

En estos tres estudios de seis semanas, los resultados de eficacia al finalizar los ensayos, fueron los siguientes:

Criterio de valoración	Criterios	Niños y adolescentes			Lactantes		
		Elidel 1% (N=267)	Vehículo (N=136)	Valor de p	Elidel 1% (N=123)	Vehículo (N=63)	Valor de p
IGA*:	Desaparición o casi desaparición	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001

	de los signos de DA¹						
IGA*	Mejoría²	59,9%	33%	No efectuado	68%	40%	No efectuado
Prurito:	Ausente o leve	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Global (media de cambio %)³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Cabeza/cuello (media de cambio %)³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* **Evaluación Global del investigador**

° **Índice de severidad y superficie del eccema (EASI): cambio porcentual (media) en los signos clínicos (eritema, infiltración, excoriación, liquenización) y superficie corporal afectada.**

¹: **Valor de p basado en el ensayo CMH desglosado por centro**

²**Mejoría = IGA inferior al valor basal**

³: **Valor de p basado en el modelo ANCOVA del EASI al día 43 (final), con el centro y el tratamiento como factores y el EASI basal (día 1) como covariable;**

Durante la primera semana de tratamiento se observó una mejoría significativa del prurito en el 44% de niños y adolescentes y en el 70% de lactantes.

Adultos: Elidel fue menos efectivo que 17-valerato de betametasona al 0,1% en el tratamiento a corto plazo (3 semanas) de adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Tratamiento a largo plazo

Se evaluó la utilización de Elidel como tratamiento de base a largo plazo en dos ensayos doble ciego que incluyeron 713 niños y adolescentes (2-17 años) y 251 lactantes (3-23 meses) con dermatitis atópica.

Elidel se utilizó ante los primeros signos de picor y enrojecimiento para prevenir la progresión de los brotes de dermatitis atópica. Únicamente cuando el brote de la enfermedad grave no pudo controlarse con Elidel, se inició un tratamiento con un corticosteroide tópico de media potencia. Cuando se inició el tratamiento con corticosteroides para el control de los brotes, se interrumpió el tratamiento con Elidel. El grupo control recibió el vehículo de Elidel con el fin de mantener el ciego en los estudios.

Ambos estudios indicaron una reducción significativa en la incidencia de brotes ($p < 0,001$) en favor de los grupos tratados con Elidel; el tratamiento con Elidel mostró ser más eficaz en todas las variables secundarias (Índice de severidad y superficie del eccema, Evaluación global del investigador, Evaluación del individuo); el tratamiento permitió controlar el prurito en una semana. Un número mayor de pacientes que recibieron Elidel llegaron a los seis meses de tratamiento [niños (61% en el grupo de Elidel frente al 34% del grupo control), lactantes (70% en el grupo de Elidel frente al 33% del grupo control)] y a los 12 meses [niños (51% del grupo de Elidel frente al 28% del grupo control), lactantes (57% del grupo de Elidel frente al 28% del grupo control)] sin presentar ningún brote.

Elidel tuvo un efecto ahorrador sobre el uso de corticosteroides tópicos: un mayor número de pacientes tratados con Elidel no utilizó corticosteroides en 12 meses [niños (57% en el grupo de Elidel frente al 32% del grupo control), lactantes (64% en el grupo de Elidel frente al 35% del grupo control)]. La eficacia de Elidel se mantuvo en el tiempo.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar, controlado con vehículo, con grupos paralelos, doble-ciego, aleatorizado, de 6 meses de duración, en el que participó un total de 192 adultos con dermatitis atópica de intensidad moderada a grave. La medicación con corticosteroides tópicos se utilizó en el $14,2 \pm 24,2\%$ de los días del periodo de tratamiento de 24 semanas en el grupo de Elidel y en el $37,2 \pm 34,6\%$ de los días en el grupo control ($p < 0,001$). Un total del 50,0% de los pacientes tratados con Elidel no experimentaron ningún brote comparado con el 24,0% de los pacientes randomizados en el grupo control.

Se llevó a cabo un estudio doble-ciego de un año de duración en adultos con dermatitis atópica moderada a grave, para comparar Elidel con una crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% (para tronco y extremidades) más una crema de acetato de hidrocortisona al 1% (para cara, cuello y áreas intertriginosas). Tanto Elidel como los corticosteroides tópicos se utilizaron sin restricciones. La mitad de los pacientes en el grupo control recibieron corticosteroides tópicos durante más del 95% de los días del estudio. Elidel fue menos efectivo que la crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% (para tronco y extremidades) más una crema de acetato de hidrocortisona al 1% (para cara, cuello y áreas intertriginosas) en el tratamiento a largo plazo (52 semanas) de adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Los ensayos clínicos a largo plazo controlados fueron de 1 año de duración. Se dispone de datos clínicos de hasta 24 meses en pacientes pediátricos.

No se ha estudiado la frecuencia de aplicación superior a dos veces al día.

Estudios especiales

Los estudios de tolerabilidad demostraron que Elidel no produce irritación acumulativa, ni sensibilización de contacto y carece de potencial fototóxico o fotosensibilizante.

Se estudió el potencial atrofógeno de Elidel en los seres humanos comparándolo con esteroides tópicos de potencia media y alta (crema al 0,1% de 17-valerato de betametasona, crema al 0,1% de acetónido de triamcinolona) y con vehículo en dieciséis voluntarios sanos tratados durante cuatro semanas. Ambos corticosteroides tópicos provocaron una reducción significativa del espesor de la piel determinado por ecografía, a diferencia de Elidel y el vehículo, que no provocaron ninguna reducción del espesor de la piel.

Población pediátrica

Los resultados de los estudios más relevantes realizados en lactantes, niños y adolescentes se detallan más arriba en la sección 5.1.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Datos en animales

La biodisponibilidad de pimecrolimus en cerdos enanos, tras una aplicación única (durante 22h con semioclusión) fue del 0,03%. La cantidad de fármaco en la piel en el lugar de aplicación (casi exclusivamente pimecrolimus inalterado) permaneció prácticamente constante durante 10 días.

Datos en humanos

Absorción en adultos

Se investigó la exposición sistémica a pimecrolimus en 12 pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con Elidel dos veces al día durante 3 semanas. El Área de la Superficie Corporal (ASC) afectada oscilaba entre el 15 y el 59%. El 77,5% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0,5 ng/ml y el 99,8% de todas las muestras fueron inferiores a 1 ng/ml. La concentración sanguínea máxima de pimecrolimus medida en un paciente fue de 1,4 ng/ml.

En los 40 pacientes adultos tratados durante un año con Elidel, que presentaban inicialmente del 14 al 62% del ASC afectada, el 98% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0,5 ng/ml. En solo dos pacientes se midió una concentración sanguínea máxima de 0,8 ng/ml a la sexta semana de tratamiento. Durante los doce meses de tratamiento, la concentración sanguínea no aumentó en ningún paciente. En ocho pacientes adultos con dermatitis atópica en los que pudo medirse los niveles de AUC, los valores del AUC_(0-12h) variaban de 2,5 a 11,4 (ng x h)/ml.

Absorción en niños

Se investigó la exposición sistémica a pimecrolimus en 58 pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad. El ASC afectada osciló entre el 10 y el 92%. Estos niños fueron tratados con Elidel dos veces al día

durante tres semanas, y cinco de ellos durante un año cuando se juzgó necesario administrar el medicamento.

Las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron constantemente bajas con independencia de la extensión de las lesiones tratadas y de la duración del tratamiento. Estas concentraciones fueron similares a las medidas en los pacientes adultos. Alrededor del 60% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0.5 ng/ml y el 97% de todas las muestras, menor que 2 ng/ml. Las concentraciones sanguíneas máximas medidas en dos pacientes pediátricos de 8 meses y de 14 años fueron de 2,0 ng/ml.

En lactantes (de 3 a 23 meses de edad), la concentración sanguínea más elevada medida en un paciente fue de 2,6 ng/ml. En cinco niños tratados durante un año, las concentraciones sanguíneas fueron constantemente bajas (la concentración sanguínea máxima en un paciente fue de 1,94 ng/ml). En ningún paciente, la concentración sanguínea aumentó durante los doce meses de tratamiento.

En ocho pacientes pediátricos de 2 a 14 años, el $AUC_{(0-12h)}$ varió de 5,4 a 18,8 (ng x h)/ml. Los intervalos del AUC observados en los pacientes con <40% del ASC afectada inicialmente eran comparables a los de los pacientes con $\geq 40\%$ del ASC.

El área de superficie corporal máxima tratada fue del 92% en estudios de farmacología clínica y hasta del 100% en ensayos de fase III.

Distribución

Después de la aplicación tópica, las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus, al tratarse de un fármaco dermoselectivo, son muy bajas. Por consiguiente, no pudo determinarse el metabolismo de pimecrolimus tras su administración tópica.

Los estudios de unión a proteínas plasmáticas *in vitro* mostraron que el 99,6% de pimecrolimus en plasma, se une a las proteínas. La fracción mayor de pimecrolimus en plasma se une a diferentes lipoproteínas.

Biotransformación

Después de una única administración oral de pimecrolimus marcado radioactivamente a individuos sanos, pimecrolimus inalterado fue el principal componente relacionado con el fármaco hallado en sangre y hubo numerosos metabolitos secundarios de polaridad moderada que se formaban aparentemente por O-desmetilaciones y oxigenación.

No se detectó metabolismo de pimecrolimus en la piel humana *in vitro*.

Eliminación

La radiactividad asociada al fármaco se excretó principalmente por vía fecal (78,4%) y solo una pequeña fracción (2,5%) se recuperó en la orina. La media de recuperación de radiactividad total fue de 80,9%. No se detectó el compuesto original en la orina y menos del 1% de radiactividad en las heces se debía a pimecrolimus inalterado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, estudios de toxicidad sobre la reproducción y estudios de carcinogenicidad en los que se administró el fármaco vía oral se produjeron efectos considerados clínicamente irrelevantes debido a que se observaron a exposiciones muy superiores a las utilizadas en humanos. Pimecrolimus no tiene potencial genotóxico, antigénico, fototóxico, fotoalergénico o fotocarcinogénico. La aplicación dérmica en estudios de desarrollo embrionario/fetal en ratas y conejos y en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fue negativa.

Se observaron efectos sobre los órganos reproductores y alteración en la función de las hormonas sexuales en ratas macho y hembra en estudios de toxicidad a dosis repetida, después de la administración oral de 10 ó 40 mg/kg/día (= 20 a 60 veces la exposición humana máxima después de la aplicación dérmica). Esto se refleja en los hallazgos obtenidos en el estudio de fertilidad. El Nivel de Efecto Adverso No Observable

(NOAEL) para la fertilidad en las hembras fue de 10 mg/kg/día (= 20 veces la exposición humana máxima después de la aplicación dérmica). En los estudios de embriotoxicidad oral en conejos, se observó una tasa de resorción más elevada asociada con toxicidad materna a dosis de 20 mg/kg/día (= 7 veces la exposición humana máxima después de una aplicación dérmica); el número medio de fetos vivos no se afectó.

Se observó un incremento dosis dependiente en la incidencia de linfomas en todas las dosis, en un estudio de toxicidad oral de 39 semanas en monos. En unos pocos animales se observaron signos de recuperación y/o como mínimo de reversibilidad parcial de los efectos tras la interrupción de las dosis. Un fracaso en la obtención del NOAEL impide una valoración del margen de seguridad entre una concentración no carcinogénica en el mono y la exposición en pacientes. Una exposición sistémica al LOAEL de 15 mg/kg/día fue 31 veces la exposición máxima más elevada observada en un humano (paciente pediátrico). No se puede excluir completamente el riesgo para los humanos ya que se desconoce el potencial para inmunosupresión local con el uso a largo plazo de la crema de pimecrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Triglicéridos de cadena media
Alcohol oleílico
Propilenglicol (E 1520)
Alcohol estearílico
Alcohol cetílico
Monoglicéridos y diglicéridos
Cetoestearil sulfato de sodio
Alcohol bencílico
Ácido cítrico anhidro
Hidróxido de sodio
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años. Una vez abierto el envase: 12 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con revestimiento interno protector de fenol-epoxi y tapón de rosca de polipropileno.

Tubos de 5, 15, 30, 60 y 100 gramos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se pueden aplicar emolientes junto con Elidel (ver sección 4.2).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65029

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de autorización: 14 Octubre 2002
Fecha de revalidación: 13 Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2018