

Elidel[®]
pimecrolimo 10mg/g
creme dermatológico

Bula para Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ELIDEL®

pimecrolimo

APRESENTAÇÕES

Creme dermatológico. Bisnagas com 15g e 30g.

VIA TÓPICA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 MESES)

COMPOSIÇÃO

Cada grama de creme contém 10mg de pimecrolimo (substância ativa).

Excipientes: triglicérides, álcool olefílico, propilenoglicol, álcool estearílico, álcool cetílico, monoestearato de glicerila, sulfato de sódio cetoestearílico, álcool benzílico, ácido cítrico, hidróxido de sódio e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Elidel® está indicado para o tratamento dos sinais e sintomas de eczema, também conhecido como dermatite atópica, em bebês (3 a 23 meses), crianças (2 a 11 anos), adolescentes (12 a 17 anos) e adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento a curto prazo (agudo) em pacientes pediátricos

Crianças e adolescentes: dois ensaios de 6 semanas, veículo controlados, foram conduzidos incluindo um total de 403 pacientes pediátricos com idade de 2 a 17 anos. Pacientes foram tratados duas vezes por dia com Elidel®. Os dados dos dois estudos foram reunidos.

Bebês: um estudo similar de 6 semanas foi conduzido em 186 pacientes com idade de 3-23 meses. Nestes três estudos de 6 semanas, os resultados de eficácia foram os seguintes:

	Critério	Crianças e adolescentes			Bebês		
		Elidel 1% (n=267)	Veículo (n=136)	Valor p	Elidel 1%	Veículo (n=136)	Valor p
IGA*	Límpido ou quase límpido ¹	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	< 0,001
IGA*	Melhora ²	59,9%	33%	Não executado	68%	40%	Não executado
Prurido	Ausente ou Moderado	56,6%	33,8%	< 0,001%	72,4%	33,3%	< 0,001
EASI°	Total (% média de mudança) ³	- 43,6	- 0,7	< 0,001%	- 61,8	+ 7,35	< 0,001%
EASI°	Cabeça/pescoço (% média de mudança)	- 61,1	+ 0,6	< 0,001%	- 74,0	+ 31,48	< 0,001%

* Avaliação Global dos Investigadores

° Índice de Severidade da Área de Eczema (EASI): % média de mudança em sinais clínicos (eritema, infiltração, escoriação, liquenificação) e área do corpo envolvida.

¹: Valor de p baseado no teste CMH estratificado por centro

²: Melhora = IGA mais baixo que o início do estudo

³: Valor de p baseado no modelo ANCOVA de EASI no resultado do dia 43, com centro e tratamento como fatores e início do estudo (dia 1) EASI um covariante

Uma melhora significativa no prurido foi observada na primeira semana de tratamento em 44% das crianças e adolescentes e em 70% dos bebês.

Tratamento a longo prazo em pacientes pediátricos

Em dois estudos duplo-cego de longo prazo sobre o gerenciamento da dermatite atópica em 713 crianças e adolescentes (2-17 anos) e 251 bebês (3 -23 meses), Elidel[®] foi avaliado como terapia de primeira linha.

Combinado com emolientes, o grupo ELIDEL recebeu Elidel[®] usado nos primeiros sinais de prurido e vermelhidão para prevenir a progressão para crises de dermatite atópica. Somente no caso de crise não controlada por Elidel[®], o tratamento com corticosteroides tópicos de potência média era iniciado.

O grupo controle recebeu um tratamento padrão consistindo de emoliente mais corticosteroides tópicos de potência média para tratar crises. Foi utilizado veículo de Elidel[®], ao invés de Elidel[®] a fim de manter os estudos cegos.

Ambos os estudos mostraram uma redução na incidência de crises ($p < 0,001$) em favor do tratamento de primeira linha com Elidel[®]; o tratamento de primeira linha com Elidel[®] mostrou melhor eficácia em todas as avaliações secundárias

(Índice de Gravidade da Área de Eczema, IGA, avaliação dos pacientes); o prurido foi controlado com o uso de Elidel[®] dentro de uma semana. Significativamente mais pacientes em uso de Elidel[®] completaram 6 meses (crianças - 61 % com Elidel[®] *versus* 34% do controle); bebês (70% com Elidel[®] *versus* 33% com controle) e 12 meses (crianças - 51 % com Elidel[®] *versus* 28% do controle) com nenhuma crise. Significativamente mais pacientes tratados com Elidel[®] não usaram corticosteroides nos primeiros 6 meses (crianças: 65% com Elidel[®] *versus* 37% do controle; bebês: 70% com Elidel[®] *versus* 39% com controle) ou 12 meses (crianças: 57% com Elidel[®] *versus* 32% com controle). A eficácia de Elidel[®] foi mantida ao longo do tempo com a capacidade de prevenir a progressão da doença para crises graves.

Estudos Especiais

Estudos de tolerabilidade demonstraram que Elidel[®] é desprovido de qualquer irritação, sensibilidade de contato ou potencial fototóxico ou de fotossensibilidade.

O potencial atrofogênico de Elidel[®] em humanos foi testado em comparação a esteroides tópicos de potência média e alta (creme 0,1% de 17-valerato de betametasona, creme 0,1% de acetnídeo de triamcinolona) e veículo em dezesseis voluntários sadios tratados por 4 semanas. Ambos os corticosteroides tópicos induziram uma redução significativa na espessura da pele medida por ecografia quando comparado com Elidel[®] e veículo, os quais não induziram a nenhuma redução da espessura da pele.

Referências Bibliográficas

1. Elidel A 26-week study with a 6 week randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group phase followed by a 20-week open-label phase to study the safety and efficacy of 1 % SDZ ASM 981 cream in pediatric subjects with atopic dermatitis. Study No CASM98 1 8305. Novartis Pharmaceuticals Corp. East Hanover, USA.13 Mar 01. Part IV B, Volume 30, Page 070 [4] (dados em arquivo)

2. A 26-week study with a 6-week randomized, multicenter, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group phase followed by a 20-week, open-label phase to study the safety and efficacy of 1 % SDZ ASM cream in pediatric subjects with atopic dermatitis. Study No. CASM981 8307. Novartis Pharmaceuticals Corp. East-Hanover, USA. 13 Mar 01. Part IV B, Volume 35, Page 098 [5] (dados em arquivo)
3. A 26-week study with a 6 week randomized, multicenter double-blind, vehicle-controlled, parallel-group phase followed by a 20-week open-label phase to study the safety and efficacy of 1% SDZ ASM 981 cream in pediatric subjects with atopic dermatitis. Study No. CASM98 I 0316. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Apr 01. Part IV B, Volume 48, Page 146 [3] (dados em arquivo)
4. A randomized, multicenter, parallel-group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 1% SDZ ASM 981 cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. Study No. CASM 8313. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 26 Apr 01. Part IV B, Volume 40, Page 109 [6] (dados em arquivo)
5. A randomized, multicenter, parallel-group, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of 1 % SDZ ASM 981 cream in the long-term management of atopic dermatitis in children from 3 months to 23 months of age. Study No CASM 0315. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 08 May 01. Part IV B, Volume 45, Page 015 [2] (dados em arquivo)
6. A study on the cumulative irritation potential of the final market form of SDZ ASM 981 cream when administered to the skin in healthy male and female subjects. Study No. ASMW 203-E-00/001. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 17 Nov 00. Part IV A, Volume 23, Page 358 [38] (dados em arquivo)
7. A study on the contact sensitizing potential of the final market form of SDZ ASM 981 cream when administered to the skin in healthy male and female subjects. Study No ASMW 201. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 30 Oct 00. Part IV A, Volume 24, Page 274 [39] (dados em arquivo)
8. A study on the phototoxic potential of 1 % SDZ ASM 981 market formulation cream when administered to the skin of healthy subjects. Study No. CASM98IC2301. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 15 Nov 00. Part IV A, Volume 27, Page 467 [40] (dados em arquivo)
9. A study on the phototoxic and photosensitising potential of a 1 % SDZ ASM 981 cream when administered to the skin in healthy male and female subjects. Study No. ASMW 116-E-00. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Oct 00. Part IV A, Volume 27, Page 001 [41] (dados em arquivo)
10. A study on the photoallergic potential of 1 % SDZ ASM 981 market formulation cream when administered to the skin of healthy subjects. Study No. CASM98 I C2302. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 21 Nov 00. Part IV A, Volume 28, Page 169. [42] (dados em arquivo)
11. A randomized, comparative, double-blind, within-subject, single-center study investigating the atrophogenic potential and the effect on skin barrier function of 4 weeks 81D treatment with SDZ ASM 981 1 % cream compared to medium and high potency topical steroids (0.1% triamcinolone acetonide and 0.1% betamethasone-17-valerate) and vehicle in healthy volunteers. Study No. ASM-F-01 (CASM 981 1404). Novartis Pharma AG. Base), Switzerland. 16 Jul 99. Part IV A, Volume 80, Page 250. [43] (dados em arquivo)
12. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Rapatz G, Lefebvre MC, Zagula M, Ortonne JP. A randomized, double-blind, controlled study on the atrophogenic potential of SDZ ASM 981. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(1):S305. [44]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Classe terapêutica: anti-inflamatório. **Código ATC:** DI IAX15.

O pimecrolimo é um anti-inflamatório derivado macrolactâmico da ascomicina e um inibidor seletivo da produção e liberação das citocinas pró-inflamatórias e mediadores em células T e mastócitos.

O pimecrolimo liga-se com alta afinidade à macrofilina-12 e inibe a fosfatase-calcineurina dependente de cálcio. Como consequência, ocorre a inibição da proliferação das células T e previne a transcrição e liberação das citocinas inflamatórias de ambas as células T auxiliares tipo 1 (TH1) e células T auxiliares do tipo 2 (TH2) como por exemplo interleucina-2, interferon-gama, interleucina-4, interleucina-5, interleucina-10, necrose tumoral fator alfa, macrófago granulócito fator colônia-estimulante. O pimecrolimo e o tacrolimo têm potências similares para inibir o chamado das respostas antigênicas em clones de células T auxiliares humanas, isoladas da pele de um paciente com dermatite atópica. Além disso, pimecrolimo previne a liberação de citocinas e mediadores pró-inflamatórios pelos mastócitos *in vitro* após estimulação por antígeno/IgE. O pimecrolimo não afeta o crescimento de queratinócitos, fibroblastos ou de linhagens de células endoteliais e, diferente dos corticosteroides, não danifica a diferenciação, maturação, função e viabilidade das células de *Langerhans* de camundongos e células humanas dendríticas monócitos derivadas, assim, comprovando sua seletividade celular no modo de ação.

Em estudos usando formulações tópicas variadas, incluindo o pimecrolimo creme e tacrolimo pomada, pimecrolimo penetra de forma similar, mas permeia menos através da pele *in vitro* do que corticosteroides ou tacrolimo, sugerindo uma exposição sistêmica menor para pimecrolimo após aplicação tópica quando comparado com tacrolimo e corticosteroides.

O pimecrolimo apresenta uma alta atividade anti-inflamatória em modelos de inflamação cutânea em animais após aplicação tópica e sistêmica. O pimecrolimo é tão efetivo quanto os corticosteroides de potência elevada, 17-propionato de clobetasol e fluticasona, após aplicação tópica no modelo de dermatite de contato alérgica (ACD) em porcos. O pimecrolimo tópico também inibe a resposta inflamatória a irritantes, como mostrado em modelo de dermatite de contato irritante em camundongos. Além disso, pimecrolimo tópico ou oral reduz efetivamente a inflamação cutânea e pruridos e normaliza as mudanças histopatológicas em ratos glabros com hipomagnesemia, um modelo que imita acuradamente os aspectos da dermatite atópica. O pimecrolimo oral é superior à ciclosporina A por um fator de 4 e superior ao tacrolimo por um fator maior que 2 na inibição inflamatória da pele em ACD de ratos.

Ao contrário do 17-propionato de clobetasol, pimecrolimo tópico não causa atrofia cutânea em porcos. Além disso, ao contrário do 17-propionato de clobetasol e da fluticasona, o pimecrolimo não causa clareamento e alterações na textura da pele em porcos. O pimecrolimo tópico não afeta as células de *Langerhans* da epiderme em camundongos.

Diferentemente, tratamento com corticosteroides tópicos padrão, incluindo hidrocortisona, resulta em uma redução de 96 - 100% das células de *Langerhans*. Uma análise recente de biópsias da pele de pacientes com dermatite atópica confirmou que o tratamento com corticosteroides betametasona 0,1% por três semanas resultou na depleção das células de *Langerhans*, mas não com o uso de Elidel®, porém houve redução significativa das células T com ambos os medicamentos. Logo, os resultados deste estudo, assim como *in vitro*, indicam que é provável que pimecrolimo tópico não interfira nas funções das células de *Langerhans/dendríticas* na

diferenciação das células T *naive* em células T efetivas, na qual é a chave para o desenvolvimento do sistema imune e manutenção da imunocompetência específica.

Em contraste com a sua eficácia nos modelos de inflamação da pele, o potencial de interferência do pimecrolimo na resposta imune sistêmica é mais baixo que o do tacrolimo e da ciclosporina A, como mostrado em modelos de imunossupressão sistêmica e baseado em comparações de dose. Em ratos, após administração subcutânea, a potência do pimecrolimo na inibição da formação de anticorpos é 48 vezes menor do que com tacrolimo. Injeções subcutâneas de ciclosporina A e tacrolimo suprimem a reação localizada enxerto *vs* hospedeiro em ratos em 8 vezes e 66 vezes mais potently do que pimecrolimo. Em contraste à ciclosporina A e ao tacrolimo, o tratamento oral de camundongos com pimecrolimo não prejudica a resposta imunológica primária nem reduz o peso dos linfonodos ou a celularidade na dermatite de contato alérgica.

Os dados mostram que Elidel[®] tem uma atividade anti-inflamatória alta e seletiva na pele e mínima reabsorção percutânea. Elidel[®] difere dos corticosteroides por sua ação seletiva nas células T e mastócitos, por não indução de insuficiência das células de *Langerhans/dendríticas*, de não indução de atrofia cutânea e pela menor permeação cutânea. Elidel[®] se diferencia do tacrolimo por menor permeação cutânea e por menor potencial em afetar as respostas imunes sistêmicas.

Em estudos de segurança farmacológica com animais, a dose oral única de pimecrolimo não tem efeito sobre as funções basais cardiovasculares e pulmonares. Parâmetros do SNC e endócrinos (por exemplo, GH, prolactina, LH, testosterona, corticosterona) tampouco foram afetados. Com base no seu mecanismo de ação como um inibidor seletivo da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores em células T e mastócitos, não é esperado que pimecrolimo tenha efeito no eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.

Farmacocinética

Dados em animais

O pimecrolimo é lipofílico. Quando aplicado topicamente, sua permeação através da pele é muito baixa. Em miniporcões, o total de material relacionado à droga absorvido sistemicamente após uma única aplicação de Elidel[®] por 22 horas sob semi-oclusão, foi de no máximo 1% da dose. A biodisponibilidade do pimecrolimo inalterado foi calculada em aproximadamente 0,03%. A quantidade de material radiomarcado relacionado à droga na pele no local da aplicação permaneceu essencialmente constante no intervalo de tempo de 0-10 dias após uma aplicação por 22 horas. Cinco dias após a dose, esta representou quase exclusivamente pimecrolimo inalterado. A maior fração da dose tópica absorvida foi completamente metabolizada e excretada lentamente pela bile nas fezes.

Dados em humanos

Absorção em adultos

A exposição sistêmica ao pimecrolimo foi estudada em 12 pacientes adultos tratados com Elidel[®], duas vezes ao dia por 3 semanas. Estes pacientes sofriam de dermatite atópica (eczema), com lesões afetando 15-59% da área da superfície corpórea (BSA). 77,5% das concentrações sanguíneas de pimecrolimo estavam abaixo de 0,5 ng/mL, o limite do ensaio de quantificação (LoQ), e 99,8% do total das amostras estavam abaixo de 1 ng/mL. A mais alta concentração sanguínea de pimecrolimo medida em um paciente foi 1,4 ng/mL.

Em 40 pacientes adultos tratados por um ano com Elidel[®], que apresentavam 14-62% de sua BSA afetada antes do início do estudo, 98% das concentrações sanguíneas de pimecrolimo estavam

consistentemente baixas, a maioria abaixo do LoQ. Uma concentração máxima de 0,8 ng/mL foi medida em apenas 2 pacientes na semana 6 do tratamento. Não houve aumento da concentração sanguínea em nenhum paciente ao longo dos 12 meses de tratamento. Em 13 pacientes adultos com dermatite na mão tratados com Elidel[®], duas vezes ao dia por 3 semanas (superfícies da palma e dorso das mãos tratadas, oclusão noturna), a concentração sanguínea máxima de pimecrolimo medida foi 0,91 ng/mL.

Dada a alta proporção dos níveis sanguíneos de pimecrolimo abaixo do LoQ após aplicação tópica, a AUC pode ser calculada em apenas alguns indivíduos. Em 8 pacientes adultos com dermatite atópica com pelo menos três níveis sanguíneos quantificáveis por dia de visita, os valores da AUC_(0-12h) foram de 2,5 a 11,4 ng.h/mL.

Absorção em crianças

A exposição sistêmica ao pimecrolimo foi estudada em 58 pacientes pediátricos de 3 meses a 14 anos de idade com lesões de dermatite atópica (eczema) envolvendo 10-92% da área da superfície corpórea total. Essas crianças foram tratadas com Elidel[®], duas vezes ao dia por 3 semanas, e além destes, cinco pacientes foram tratados por mais de um ano quando necessário.

As concentrações sanguíneas medidas nesses pacientes pediátricos foram consistentemente baixas não obstante a extensão das lesões tratadas ou a duração da terapia. As concentrações apresentaram variação similar àquelas medidas em adultos tratados sob o mesmo regime de dose. 60% das concentrações sanguíneas de pimecrolimo estiveram abaixo de 0,5 ng/mL (LoQ) e 97% de todas as amostras estiveram abaixo de 2 ng/mL. A maior concentração sanguínea medida em 2 pacientes pediátricos de 8 meses e 14 anos de idade foi 2,0 ng/mL.

Nos pacientes mais jovens (de 3 a 23 meses), a maior concentração sanguínea medida em um paciente foi 2,6 ng/mL.

Nas 5 crianças tratadas por 1 ano, as concentrações sanguíneas foram consistentemente baixas, e a concentração sanguínea máxima medida foi 1,94 ng/mL (1 paciente). Não houve aumentos excessivos na concentração sanguínea em nenhum dos cinco pacientes durante os 12 meses de tratamento.

Em 8 pacientes pediátricos de 2 a 14 anos de idade apresentando pelo menos três concentrações sanguíneas mensuráveis por dia de visita, a AUC_(0-12h) atingiu de 5,4 a 18,8 ng.h/mL. As variações de AUC observadas em pacientes com BSA afetada < 40% na linha de base foram comparáveis àquelas observadas em pacientes com BSA afetada ≥ 40%.

Comparação com dados de farmacocinética oral

Em pacientes com psoríase tratados com pimecrolimo oral com doses variando de 5 mg uma vez ao dia a 30 mg duas vezes ao dia por quatro semanas, o fármaco foi bem tolerado em todas as doses incluindo a dose mais elevada. Nenhum evento adverso significativo foi relatado e nenhuma alteração significativa foi observada no exame físico, sinais vitais, parâmetros laboratoriais de segurança (incluindo renais). A dose mais elevada foi associada com uma AUC_(0-12h) de 294,9 ng.h/mL. Esta exposição é aproximadamente 26 a 16 vezes maior, respectivamente, do que a maior exposição sistêmica observada em pacientes adultos e pediátricos com dermatite atópica (eczema) tratados topicamente com Elidel[®] duas vezes ao dia por três semanas [AUC_(0-12h) de 11,4 ng.h/mL e 18,8 ng.h/mL, respectivamente].

• Distribuição

Devido a sua seletividade dérmica, os níveis sanguíneos de pimecrolimo são muito baixos após a aplicação tópica.

Portanto, o metabolismo do pimecrolimo não pode ser determinado após administração tópica.

Estudos *in vitro* das proteínas ligantes plasmáticas mostraram que 99,6% de pimecrolimo no plasma se liga às proteínas.

A maior parte do pimecrolimo no plasma está ligada a diferentes lipoproteínas.

• **Metabolismo**

Após administração oral única de pimecrolimo radiomarcado em indivíduos saudáveis, pimecrolimo não alterado foi o principal componente relacionado à droga no sangue, e houve numerosos metabólitos secundários de polaridade moderada que pareceram ser produtos de O-desmetilações e oxigenação.

Não foi observado nenhum metabolismo da droga em pele humana *in vitro*.

• **Eliminação**

A radioatividade relacionada à droga foi excretada principalmente pelas fezes (78,4%) e apenas uma pequena fração (2,5%) foi recuperada na urina. A recuperação média total de radioatividade foi de 80,9%. Compostos relacionados não foram detectados na urina e nas fezes, foi calculado menos de 1 % de radioatividade de pimecrolimo não alterado.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos de toxicologia após aplicação dérmica

Uma variedade de estudos pré-clínicos de segurança foram realizados com formulações creme de pimecrolimo em diversas espécies de animais. Não houve evidências de irritação, sensibilização (fotossensibilização), toxicidade local ou sistêmica.

Em um estudo de carcinogenicidade dérmica de dois anos em ratos usando Elidel[®], nenhum efeito carcinogênico cutâneo ou sistêmico foi observado até a dose mais alta praticável de 10 mg/kg/dia ou 110 mg/m²/dia, representado por uma AUC_(0-24h) média de 125 ng.h/mL (equivalente a 3,3 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos). Em um estudo de carcinogenicidade dérmica em camundongos utilizando pimecrolimo em uma solução etanólica, não foi evidenciado aumento na incidência de neoplasias na pele ou em outros órgãos até a dose mais alta de 4 mg/kg/dia ou 12 mg/m²/dia, correspondendo a um valor médio de AUC_(0-24h) de 1040 ng.h/mL (equivalente a 27 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos).

Em um estudo de fotocarcinogenicidade dérmica em camundongos glabros utilizando Elidel[®], não foram observados efeitos fotocarcinogênicos em comparação a animais tratados com o veículo até a dose mais alta de 10 mg/kg/dia ou 30 mg/m²/dia, correspondendo a um valor médio de AUC_(0-24h) de 2100 ng.h/mL (equivalente a 55 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos).

Em estudos dérmicos de reprodução, não foi observado toxicidade materna ou fetal até a dose mais alta viável testada, de 10 mg/kg/dia ou 110 mg/m²/dia em ratos e 10 mg/kg/dia ou 36 mg/m²/dia em coelhos. Em coelhos, o valor médio de AUC_(0-24h) correspondente foi de 24,8 ng.h/mL. A AUC não pôde ser calculada em ratos.

Estudos de toxicologia após administração oral

As reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais em exposições consideradas suficientemente excedentes à exposição máxima humana (indicando pequena relevância no uso clínico), foram as seguintes: estudos reprodutivos em ratos recebendo dose oral até 45 mg/kg/dia ou 490 mg/m²/dia, correspondendo a uma AUC_(0-24h) média extrapolada de 1.448 ng.h/mL (equivalente a pelo menos 63 vezes a exposição máxima observada em pacientes adultos), causaram discreta toxicidade materna, distúrbios do ciclo menstrual, perdas pós-implantação e redução do tamanho da ninhada.

Um estudo oral de fertilidade e desenvolvimento embro-fetal em ratos revelou distúrbio do ciclo do estrógeno, perda da pós-implantação e redução no tamanho da ninhada com doses de 45 mg/kg/dia [38 vezes maior que a Dose Humana Máxima Recomendada (MRHD) baseado em comparações de AUC]. Nenhum efeito na fertilidade em ratas foi notado com doses de 10 mg/kg/dia (12 x MRHD baseado em comparações de AUC). Nenhum efeito na fertilidade de ratos foi notado com doses de 45 mg/kg/dia (23 x MRHD baseado em comparações de AUC), que foi a dose mais alta testada neste estudo.

Um segundo estudo oral de fertilidade e desenvolvimento embro-fetal em ratos, mostrou redução do peso testicular e do epidídimo, redução do número de espermas testicular e mobilidade do esperma em machos e distúrbios do ciclo estral, diminuição do corpo lúteo, diminuição da implantação e fetos viáveis em fêmeas com doses de 45 mg/kg/dia (123 x MRHD para machos e 192 x MRHD para fêmeas baseados em comparações de AUC). Nenhum efeito na fertilidade de ratas foi notado com doses de 10 mg/kg/dia (5 x MRHD baseados em comparações de AUC). Nenhum efeito na fertilidade em ratos foi notado com doses de 2 mg/kg/dia (0,7 x MRHD baseado em comparações de AUC).

Em um estudo oral reprodutivo em coelhos, foi observada toxicidade materna, porém não foi observada embriotoxicidade ou teratogenicidade até a dose mais alta de 20 mg/kg/dia ou 72 mg/m²/dia, correspondendo a um valor médio extrapolado de AUC_(0-24h) de 147 ng.h/mL (equivalente a pelo menos 6 vezes a exposição máxima observada em pacientes adultos).

Em um estudo de carcinogenicidade oral em camundongos, uma incidência maior de 13% de linfomas associados a sinais de imunossupressão *versus* controle foi observada a 45 mg/kg/dia ou 135 mg/m²/dia, correspondendo a um valor médio de AUC_(0-24 h) de 9.821 ng.h/mL (equivalente a pelo menos 258 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos). Uma dose de 15 mg/kg/dia ou 45 mg/m²/dia, correspondendo a um valor médio de AUC_(0-24h) de 5.059 ng.h/mL, não causou linfomas ou efeitos perceptíveis no sistema imunológico (equivalente a 133 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos). Em um estudo oral de carcinogenicidade em ratos, não foi observado potencial carcinogênico até a dose de 10 mg/kg/dia ou 110 mg/m²/dia, excedendo a dose máxima tolerada, representada por um valor médio de AUC_(0-24h) de 1.550 ng.h/mL (equivalente a 41 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos).

Em um estudo de toxicidade oral de 39 semanas com macacos, foi observada uma DLIR (desordem linfoproliferativa imunossupressivo-relacionada) relacionada a dose, associada ao linfocriptovírus (LCV) e outras infecções oportunistas, iniciando com 15 mg/kg/dia, correspondendo a uma AUC_(0-24h) média de 1.193 ng.h/mL (31 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos). Com 45 mg/kg/dia, correspondendo a uma AUC_(0-24h) média de 3.945 ng.h/mL (104 vezes a exposição máxima observada em pacientes pediátricos em estudos clínicos) a DLIR foi acompanhada por mortalidade/morbidade, consumo de alimentos e reduções de peso corpóreo, e alterações patológicas secundárias à imunossupressão

relacionada ao composto. Com interrupção da administração foi observada recuperação e/ou pelo menos reversão parcial dos efeitos.

Uma série de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, incluindo ensaio de Ames, ensaio de linfoma de camundongo L5178Y, teste de aberração cromossômica em células de hamster chinês V79, e teste de micronúcleos de camundongo, não evidenciaram potencial mutagênico ou clastogênico da droga.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Elidel® é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos ingredientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A segurança do uso de Elidel® a longo prazo não foi estabelecida.

Embora uma relação causal não tenha sido estabelecida, casos raros de malignidade (por ex. câncer de pele e linfoma) foram relatados em pacientes tratados com inibidores de calcineurina tópicos, incluindo Elidel® (vide "Reações adversas").

Devido ao fato do efeito a longo prazo na resposta imune local da pele e a incidência das malignidades da pele não serem conhecidas, Elidel® não deve ser aplicado em lesões da pele potencialmente malignas ou pré-malignas.

Elidel® não deve ser aplicado em áreas afetadas por infecções cutâneas agudas virais.

Na presença de infecções dermatológicas bacterianas ou fúngicas, o uso de um agente antimicrobiano adequado deve ser instituído. Se a resolução da infecção não ocorrer, Elidel® deve ser descontinuado até que a infecção tenha sido controlada.

A segurança de Elidel® não foi estabelecida em pacientes com síndrome de *Netherton* e eritrodermia generalizada.

Elidel® não é recomendado em pacientes com síndrome de *Netherton* ou pele gravemente inflamada ou lesada (por ex. eritrodermia), em que há um potencial para o aumento da absorção. A segurança e eficácia de Elidel® em pacientes imunocomprometidos não foram estudadas. Portanto, não é recomendado o uso deste medicamento em pacientes imunocomprometidos.

Em estudos clínicos, 14/1.544 (0,9%) casos de linfadenopatia foram relatados durante o uso de Elidel®. Esses casos de linfadenopatia foram geralmente relacionados a infecções e resolvidos com tratamento com antibióticos apropriados.

Desses 14 casos, a maioria tinha uma etiologia clara ou com solução conhecida. Pacientes que receberam Elidel® e que desenvolveram linfadenopatia devem ter a etiologia da linfadenopatia investigada. Elidel® deve ser descontinuado nos casos em que a etiologia da linfadenopatia não for clara ou na presença de mononucleose infecciosa aguda.

Pacientes que desenvolveram linfadenopatia devem ser monitorados até que a mesma seja resolvida.

Durante todo o tratamento, é prudente que os pacientes minimizem ou evitem exposição à luz solar natural ou artificial.

O efeito potencial de Elidel® na resposta da pele a danos causados por ultravioleta não é conhecido (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

O uso de Elidel® pode causar reações leves e transitórias no local da aplicação, assim como uma sensação de calor e, ou queimação. O paciente deve procurar um médico se a reação no local da aplicação for intensa.

Deve-se ter cuidado para evitar o contato com os olhos e membranas mucosas. Se for aplicado nessas áreas acidentalmente, o creme deve ser totalmente removido e a região deve ser lavada com água.

Gravidez e lactação

Não há informações adequadas sobre uso de Elidel® em mulheres grávidas. Estudos em animais utilizando aplicação dermatológica não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, ao desenvolvimento do embrião/feto, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

Deve-se ter cautela ao prescrever Elidel® para mulheres grávidas. Entretanto, com base na extensão mínima de absorção de pimecrolimo após a aplicação tópica de Elidel® (vide "Farmacocinética") o risco potencial em humanos é considerado limitado.

Não foram realizados estudos em animais sobre a excreção de leite após aplicação tópica. Não se sabe se pimecrolimo é excretado no leite após seu uso tópico. Pelo fato de muitas drogas serem excretadas no leite, deve-se ter cautela quando Elidel® for administrado a mulheres lactantes. Entretanto, com base na extensão mínima de absorção de pimecrolimo após aplicação tópica de Elidel® (vide "Farmacocinética") o risco potencial para humanos é considerado limitado.

Mulheres amamentando não devem aplicar Elidel® nas mamas.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não há dado clínico sobre os efeitos de pimecrolimo na fertilidade feminina ou masculina (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

Efeitos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Elidel® não apresenta efeitos conhecidos na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use este medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações potenciais entre Elidel® e outras drogas não foram sistematicamente avaliadas. Com base na sua extensão mínima de absorção, não é provável que ocorram interações de Elidel® com medicamentos administrados via sistêmica (vide "Farmacocinética").

Um estudo que incluiu 79 crianças tratadas por um período maior que dois anos, mostrou que o tratamento com Elidel® não interfere na resposta imunológica de proteção das vacinas de infância. A aplicação de Elidel® no local da vacinação, bem como no local de reações persistentes, não foi estudada e, portanto não é recomendada.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos tópicos.

Emolientes podem ser aplicados juntamente com Elidel® (vide "Posologia").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Não congelar. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado em até 12 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Forma farmacêutica

Creme para uso cutâneo

O creme é esbranquiçado, sem odor, fácil de espalhar e não mancha.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar uma fina camada de Elidel® na pele afetada duas vezes ao dia e friccionar suave e completamente.

Elidel® pode ser usado em todas as áreas da pele, incluindo cabeça, rosto, pescoço e dobras da pele.

No controle a longo prazo da dermatite atópica (eczema), o tratamento com Elidel® deve ser iniciado aos primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica para prevenir o desencadeamento da doença. Elidel® deve ser utilizado duas vezes ao dia até que os sinais e sintomas desapareçam. Caso os sinais e sintomas persistam após 6 semanas, os pacientes devem ser reexaminados para confirmar o diagnóstico. Se descontinuado, o tratamento deve ser retomado aos primeiros sinais ou sintomas recorrentes para prevenir o desencadeamento da doença.

Os hidratantes devem ser aplicados imediatamente após o uso de Elidel®. No entanto, após o banho, os hidratantes devem ser aplicados antes do uso de Elidel®.

Devido ao baixo nível de absorção sistêmica, não há restrição na dose diária total aplicada, na extensão da superfície corpórea tratada ou na duração do tratamento.

Pacientes idosos

Dermatite atópica (eczema) é raramente observada em pacientes com 65 anos de idade ou mais. Estudos clínicos com Elidel® não incluíram um número suficiente de pacientes nessa faixa etária para determinar se estes respondem de forma diferente dos pacientes mais jovens.

Crianças

Para bebês (3-23 meses), crianças (2-11 anos), e adolescentes (12-17 anos) a posologia recomendada é a mesma que a para adultos.

O uso em bebês abaixo de 3 meses de idade não foi avaliado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de Elidel® foi estabelecida em mais de 2.000 pacientes incluindo bebês (≥ 3 meses), crianças, adolescentes e adultos que participaram de estudos clínicos fase II e III.

Mais de 1.500 pacientes foram tratados com Elidel® e mais de 500 foram tratados com controle, isto é, o veículo de Elidel® e, ou corticosteroides tópicos.

Os eventos adversos mais comuns foram reações no local da aplicação, as quais foram relatadas por aproximadamente 19% dos pacientes tratados com Elidel®, e 16% dos pacientes no grupo controle. Essas reações ocorreram geralmente no início do tratamento, foram leves/moderadas em gravidade e de curta duração.

As reações adversas (Tabela 1) foram classificadas conforme o grau de frequência, iniciando-se pelas mais frequentes, usando-se a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1

Doenças da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Queimadura na área da aplicação
Comum	Reações na área de aplicação (irritação, prurido e eritema), infecção da pele (foliculite)
Incomum	Impetigo, agravamento das condições, herpes simples, dermatite por herpes simples (eczema herpético), molusco contagioso, reações na área de aplicação como <i>rash</i> , dor, parestesia, descamação, ressecamento, edema, papiloma da pele, furúnculo.

As reações adversas abaixo foram relatadas após comercialização do produto. A frequência foi estimada através dos índices reportados. Como as reações adversas são relatadas voluntariamente de um tamanho de população incerto, as frequências são uma estimativa.

Doenças do sistema imune	
Muito raro	Reações anafiláticas
Doenças do metabolismo e nutrição	
Raro	Intolerância ao álcool ⁽¹⁾
Doença da pele e do tecido subcutâneo	
Raro	Reações alérgicas (ex. <i>rash</i> , urticária, angioedema), descoloração da pele (ex. hipopigmentação, hiperpigmentação)

⁽¹⁾ Na maioria dos casos, vermelhidão, *rash*, queimaduras, coceiras ou tumefação ocorrem em certo espaço de tempo após a ingestão de álcool.

Casos raros de malignidade, incluindo linfomas cutâneos e outros tipos de linfoma, e câncer de pele foram relatados em pacientes utilizando creme à base de pimecrolimo, embora a relação causal não tenha sido estabelecida (vide "Advertências e Precauções").

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não houve experiências de superdose com Elidel[®]. Nenhum incidente de ingestão acidental foi comunicado.

Se acidentalmente for aplicado mais creme do que o recomendado, apenas remova da pele. Não será prejudicial.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.8830.0030

Farm. Resp.: Dra. Marcia Yoshie Hacimoto - CRF-RJ: 13.349

Fabricado por:

Meda Manufacturing

Merignac - França

Importado por:

Mylan Laboratórios Ltda.

Estrada Dr. Lourival Martins Beda, 1118 - Donana

Campos dos Goytacazes - RJ - CEP: 28110-000

CNPJ: 11.643.096/0001-22

Comercializado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Extrema - MG

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

[®] = Marca registrada de BGP PRODUCTS OPERATIONS GMBH

SAC

0800-724 6522



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/03/2020.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
07/11/2018	1064520189	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/11/2018	1064520189	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	07/11/2018	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	- 10 MG / G CREME DERM CT BG AL X 15 G - 10 MG / G CREME DERM CT BG AL X 30 G
19/03/2020	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2020	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/03/2020	- Dizeres Legais - 9. Reações Adversas	VPS	- 10 MG / G CREME DERM CT BG AL X 15 G - 10 MG / G CREME DERM CT BG AL X 30 G