MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

# Pr**ELIDEL**[MD]

(Pimécrolimus)

Crème à 1 %

Inhibiteur topique de la calcineurine

**Bausch Health, Canada Inc.**
2150 boulevard Saint-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date d'approbation initiale :
3 novembre 2011

Date de révision :
16 janvier 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 233261

[MD] est une marque déposée de Meda Pharma sarl utilisée sous licence Bausch Health Companies.

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

| | |
|---|---|
| INDICATIONS, Enfants (1.1) | 09-2019 |
| ENCADRÉ «MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » [Retiré] | 09-2019 |
| MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse (6.0), Populations particulières, Enfants (6.1.3) | 09-2019 |

## TABLE DE MATIÈRES


**RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE ..... 2**

**TABLE DE MATIÈRES ..... 2**

**1 INDICATIONS ..... 4**
1.1 Enfants ..... 4
1.2 Personnes âgées ..... 4

**2 CONTRE-INDICATIONS ..... 4**

**3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 4**
3.1 Posologie recommandée et modification posologique ..... 4

**4 SURDOSAGE ..... 5**

**5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT ..... 5**

**6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 5**
6.1 Populations particulières ..... 7
6.1.1 Femmes enceintes ..... 7
6.1.2 Allaitement ..... 7
6.1.3 Enfants (plus de 3 mois) ..... 7
6.1.4 Personnes âgées (plus de 65 ans) ..... 8

**7 EFFETS INDÉSIRABLES ..... 8**
7.1 Aperçu des effets indésirables ..... 8
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques ..... 9
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques ..... 13
7.4 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants) ..... 14
7.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché ..... 15

**8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 15**
8.1 Aperçu ..... 15
8.2 Interactions médicament-aliment ..... 16
8.3 Interactions médicament-plante médicinale ..... 16
8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire ..... 16

**9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 16**
9.1 Mode d'action ..... 16
9.2 Pharmacodynamique ..... 16
9.3 Pharmacocinétique ..... 17

**10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT ..... 18**
**11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ..... 18**
**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 19**
**12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 19**
**13 ESSAIS CLINIQUES ..... 20**
**14 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – ESSAIS CLINIQUES ..... 22**
**15 MICROBIOLOGIE ..... 23**
**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE ..... 24**
**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT ..... 28**

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

## 1 INDICATIONS

ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) est indiqué pour :

- Deuxième intention pour le traitement à court terme ou le traitement intermittent à long terme de la dermatite atopique légère ou modérée chez les patients non immunodéprimés de 3 mois ou plus, chez qui l'emploi des traitements traditionnels est à proscrire en raison des risques qu'ils comportent, ou en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements traditionnels.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur l'innocuité d'ELIDEL[MD], veuillez-vous reporter à la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

### 1.1 Enfants

**Enfants (plus de 3 mois)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ELIDEL[MD] dans la population pédiatrique ont été démontrées ; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada.

### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (plus de 65 ans) :** Les essais cliniques sur ELIDEL[MD] portaient sur un nombre insuffisant de sujets de 65 ans ou plus pour qu'on puisse établir l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les personnes âgées.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 3.1 Posologie recommandée et modification posologique

Appliquer une mince couche d'ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %), de façon à couvrir suffisamment la région affectée, et ce, 2 fois par jour. ELIDEL[MD] peut être utilisé sur toutes les surfaces cutanées, y compris la tête, le cou et les plis cutanés.

La crème ELIDEL[MD] doit être utilisée à court terme ou à long terme dans le cadre d'un traitement intermittent, tant et aussi longtemps que les signes et symptômes (prurit, inflammation et érythème) de la dermatite atopique sont présents. Une fois les lésions guéries, on doit mettre fin au traitement. Si on ne constate pas d'amélioration après 3 semaines de traitement ou si l'état s'aggrave, on doit cesser d'utiliser la crème ELIDEL[MD] et consulter un médecin.

Aucune étude sur l'utilisation d'ELIDEL[MD] sous occlusion n'a été menée. L'utilisation de pansements occlusifs n'est donc pas recommandée.

## 4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été observé lors du traitement par ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %), et aucun cas d'ingestion accidentelle n'a été signalé.

| |
|---|
| Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

**Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et conditionnement**

| Voie d'administration | Forme posologique/ concentration (dosage, teneur) / composition | Ingrédients non-médicinaux |
|---|---|---|
| Topique | Crème / 1 % / en tubes de 5 g (échantillon), 30 g and 60 g | Alcool benzylique, alcool cétylique, acide citrique, monoglycérides et diglycérides, alcool oléique, propylèneglycol, sulfate de cétostéaryle sodique, hydroxyde de sodium, alcool stéarylique, triglycérides et eau |

## 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Généralités**

ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) ne doit pas être appliqué sur une surface cutanée présentant une infection virale évolutive.

On n'a pas évalué l'efficacité et l'innocuité d'ELIDEL[MD] dans le traitement des dermatites atopiques accompagnées de signes cliniques d'infection. Avant d'entreprendre le traitement par ELIDEL[MD], il faut attendre que les régions à traiter soient exemptes de tout signe d'infection.

S'il est vrai que les patients atteints de dermatite atopique sont prédisposés aux infections superficielles incluant l'eczéma herpétiforme (éruption varicelliforme de Kaposi), le traitement par ELIDEL[MD] peut être associé à un risque accru d'infection par le virus varicelle-zona, le virus de l'herpès ou le virus de l'eczéma herpétiforme. En présence de ces infections cutanées, on doit interrompre le traitement par ELIDEL[MD] sur les régions infectées jusqu'à ce que l'infection virale ait été jugulée.

Bien que les patients traités par ELIDEL[MD] aient présenté dans l'ensemble une plus faible fréquence d'infections bactériennes cutanées que les patients traités par le véhicule, les patients atteints de dermatite atopique sévère peuvent être exposés à un risque accru

d'infections bactériennes de la peau (impétigo) durant le traitement par ELIDEL[MD].

Des cas de lymphadénopathie (0,9 %) ont été observés chez les patients traités par ELIDEL[MD]. Ces cas étaient généralement liés à des infections et ont disparu à l'aide d'un traitement antibiotique approprié. Toutefois, en l'absence d'étiologie précise de la lymphadénopathie ou en présence d'une mononucléose infectieuse aiguë, on doit envisager de mettre fin au traitement par ELIDEL[MD]. Les patients présentant une lymphadénopathie doivent être surveillés jusqu'à ce que tout rentre dans l'ordre.

**Information à transmettre au patient ou à son tuteur**

Information et instructions à transmettre au patient qui utilise ELIDEL[MD] :

Les patients doivent employer ELIDEL[MD] selon les directives du médecin. ELIDEL[MD] est réservé à l'usage externe. Les patients doivent se laver les mains après l'application, dans la mesure où celles-ci ne constituent pas une zone de traitement. On doit prendre soin d'éviter tout contact avec le nez, les yeux ou la bouche. En cas d'application accidentelle sur une de ces régions, on doit essuyer toute la crème et rincer la région avec de l'eau.

- Les patients doivent réduire au minimum ou éviter l'exposition au rayonnement solaire naturel ou artificiel (salons de bronzage ou traitements par les rayons UVA ou UVB) durant le traitement par ELIDEL[MD].
- Les patients ne doivent utiliser ce médicament que pour traiter la maladie pour laquelle il a été prescrit.
- Les patients doivent signaler à leur médecin tout signe de réaction indésirable.
- Avant d'appliquer ELIDEL[MD] après le bain ou la douche, on doit s'assurer que la peau est complètement sèche.
- On doit mettre fin au traitement lorsque les signes et les symptômes de dermatite atopique ont disparu. Si on ne constate pas d'amélioration après 3 semaines de traitement ou si l'état s'aggrave, les patients doivent cesser d'utiliser la crème ELIDEL[MD] et consulter leur médecin.

**Carcinogenèse**

L'effet à long terme sur la réponse immunitaire locale de la peau et sur l'incidence des atteintes malignes cutanées n'est pas connu. Ne pas appliquer ELIDEL[MD] sur les lésions cutanées potentiellement malignes ou prémalignes.

Le pimécrolimus est 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 d'atteintes malignes cutanées. Des cas d'atteintes malignes, y compris des lymphomes cutanés et d'autres types de lymphomes, ainsi que des cancers ont été rapportés chez des patients utilisant la crème à base de pimécrolimus (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché). Cependant, des concentrations systémiques significatives de pimécrolimus n'ont pas été retrouvées chez les patients atteints de dermatite atopique et traités par ELIDEL[MD].

Lors des essais cliniques, des papillomes cutanés ou des verrues (1 %) ont été observés chez les enfants traités par ELIDEL[MD]. En cas d'aggravation des papillomes cutanés ou d'absence de réponse au traitement traditionnel, on doit envisager d'interrompre le traitement par ELIDEL[MD] jusqu'à la disparition complète des papillomes ou des verrues.

Étude de photocarcinogénicité menée chez l'animal : Même si l'on n'a pas observé de phototoxicité chez l'être humain, on sait que la crème ELIDEL[MD] à 1 % et son véhicule ont abrégé le délai de formation d'un papillome cutané. On recommande aux patients de réduire ou d'éviter l'exposition au rayonnement solaire naturel ou artificiel (*voir* Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fécondité). L'accroissement de la carcinogénicité attribuable aux ultraviolets ne dépend pas nécessairement de mécanismes phototoxiques.

Des études menées chez le singe et la souris ont révélé que l'administration du pimécrolimus à doses élevées et soutenues était associée à la formation de lymphomes. Le délai médian de formation d'une tumeur cutanée a été abrégé chez des souris nues après un traitement de longue durée associant l'application topique de la crème ELIDEL[MD] à 1 % ou du véhicule seul et l'exposition à des rayons ultraviolets (*voir* Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fécondité).

**Système immunitaire**
Il n'existe pas de données appuyant l'emploi d'ELIDEL[MD] chez les patients immunodéprimés.

**Ophtalmologie**
ELIDEL[MD] n'est pas destiné à l'usage ophtalmique.

**Peau**
L'utilisation de la crème ELIDEL[MD] n'est pas recommandée chez les patients atteints du syndrome de Netherton en raison du risque d'augmentation de l'absorption générale du pimécrolimus.

L'emploi d'ELIDEL[MD] peut entraîner des symptômes localisés, telle une sensation de brûlure à la peau, qui sont pour la plupart légers et passagers. En cas de réaction sévère au point d'application, il convient de soupeser les risques et les bienfaits du traitement par ELIDEL[MD].

### 6.1 Populations particulières

#### 6.1.1 Femmes enceintes

Le pimécrolimus n'a pas fait l'objet d'études adaptées et bien contrôlées chez la femme enceinte. Les études menées chez des rats et des lapins ayant reçu le produit par voie orale ou cutanée n'indiquent pas que le pimécrolimus soit tératogène. Toutefois, comme les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain, ce médicament ne doit être utilisé durant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

#### 6.1.2 Allaitement

On ignore si le pimécrolimus se retrouve dans le lait maternel. Toutefois, compte tenu du risque d'effets indésirables graves pouvant se manifester chez les nourrissons exposés au pimécrolimus, on doit décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou de cesser le traitement par le pimécrolimus en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

#### 6.1.3 Enfants (plus de 3 mois)

ELIDEL[MD] peut être administré à des enfants de 3 mois ou plus. L'emploi d'ELIDEL[MD] chez les enfants de moins de 3 mois n'est pas recommandé. Des études ont été réalisées chez des

enfants de 3 mois ou plus. Certaines manifestations indésirables, dont la pyrexie, les infections des voies respiratoires supérieures, la toux, la rhinite, les éruptions cutanées virales et la respiration sifflante ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par ELIDEL[MD] que chez les patients ayant reçu le véhicule.

On ne connaît pas chez le nourrisson les effets d'ELIDEL[MD] sur le système immunitaire en développement.

### 6.1.4 Personnes âgées (plus de 65 ans)

Les essais cliniques sur ELIDEL[MD] portaient sur un nombre insuffisant de sujets de 65 ans ou plus pour qu'on puisse établir l'efficacité et l'innocuité du médicament chez les personnes âgées.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables

ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) n'a pas entraîné de sensibilisation par contact, de phototoxicité ni de photoallergie lors des études sur l'innocuité cutanée chez l'être humain, pas plus que d'irritation cumulative. Contrairement aux corticostéroïdes topiques, ELIDEL[MD] n'a pas engendré d'atrophie de la peau.

Lors d'une étude de 1 an sur l'innocuité qui a été réalisée chez des enfants âgés de 2 à 17 ans et dans laquelle on a employé de manière successive la crème ELIDEL[MD] et un corticostéroïde topique, 43 % des patients traités par ELIDEL[MD] et 68 % des patients traités par le véhicule ont utilisé des corticostéroïdes durant l'étude. Ceux-ci ont été utilisés pendant plus de 7 jours par 34 % des patients traités par ELIDEL[MD] et 54 % des patients traités par le véhicule. On a noté une augmentation de la fréquence d'impétigo, d'infection cutanée, de surinfection (dermatite atopique infectée), de rhinite et d'urticaire chez les patients ayant utilisé de façon successive la crème ELIDEL[MD] et le corticostéroïde topique par comparaison aux patients n'ayant utilisé que la crème ELIDEL[MD].

Dans trois études comparatives avec placebo (véhicule), menées à double insu après répartition aléatoire chez l'enfant, et dans une étude menée chez l'adulte au moyen d'un agent de comparaison actif, 843 et 328 patients, respectivement, ont été traités par la crème ELIDEL[MD] à 1 %. Lors de ces essais cliniques, 48 (4 %) des 1171 patients traités par ELIDEL[MD] et 13 (3 %) des 408 patients traités par le véhicule ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, principalement des réactions au point d'application et des infections cutanées. La plus fréquente des réactions au point d'application était la sensation de brûlure, qui s'est manifestée chez 8 à 26 % des patients traités par la crème ELIDEL[MD].

Lors d'une étude multicentrique avec répartition aléatoire groupes parallèles, d'une durée de 5 ans, menée en mode ouvert chez des enfants âgés de 3 mois à moins de 12 mois, 1205 patients ont été affectés aléatoirement à la crème ELIDEL[MD] et 1213 patients à des corticostéroïdes topiques (CST). L'âge médian de l'ensemble d'analyse de l'innocuité au début de l'étude était de 6,8 mois (extrêmes : 2,8 et 12,8 mois) et presque tous les patients (2403 patients, 99,4 %) avaient moins de 12 mois. La majorité des patients étaient de sexe masculin (1486 garçons [61,5 %], 932 filles [38,5 %]) et de race blanche (1449 patients, 59,9 %).

Les effets indésirables liés au médicament à l'étude, dont les fréquences étaient parmi les trois

plus élevées dans le groupe crème ELIDEL[MD] étaient les suivants : lymphadénopathie (1,6 %), érythème au point d'application (1,4 %), infection au point d'application (1,2 %) et eczéma infecté (1,2 %). Les effets indésirables liés au médicament à l'étude, dont les fréquences étaient parmi les trois plus élevées dans le groupe CST, étaient les suivants : morsure par un arthropode (1,6 %), infection au point d'application (1,2 %) et pityriasis alba (0,9 %). En ce qui a trait aux effets indésirables graves, la discipline médicale la plus fréquemment invoquée a été celle des infections et infestations ; la fréquence des manifestations dans cette discipline était similaire entre les groupes de traitement (groupe crème ELIDEL[MD] : 13,0 % ; groupe CST : 12,4 %) pendant la période de traitement. Pendant la période de traitement, l'incidence des effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement a été similaire entre les groupes crème ELIDEL[MD] et CST (0,6 % vs 1,1 %, respectivement).

### 7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le tableau ci-dessous montre la fréquence des effets indésirables observés dans l'ensemble des études suivantes : les deux études identiques de 6 semaines incluant les phases de prolongement menées en mode ouvert et l'étude d'innocuité de 1 an menée chez des enfants âgés de 2 à 17 ans. Les données relatives au groupe témoin de l'étude menée chez l'adulte avec un agent de comparaison actif sont aussi présentées dans ce tableau. Les effets indésirables sont indiqués peu importe leur lien avec le médicament à l'étude.

**Effets indésirables observés durant le traitement chez au moins 1 % des patients ayant été traités par ELIDEL[MD]**

| | Enfants* Comparaison avec véhicule (6 semaines) | | Enfants Mode ouvert (20 sem.) | Enfants* Comparaison avec véhicule (1 an) | | Adultes Comparaison avec agent actif (1 an) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Crème ELIDEL[MD] (n = 267) n (%) | Véhicule (n = 136) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 335) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 272) n (%) | Véhicule (n = 75) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 328) n (%) |
| Au moins 1 effet indésirable | 182 (68,2 %) | 97 (71,3 %) | 240 (72,0 %) | 230 (84,6 %) | 56 (74,7 %) | 256 (78,0 %) |
| **Infections et infestations** | | | | | | |
| Infection des voies respiratoires supérieures (SAP) | 38 (14,2 %) | 18 (13,2 %) | 65 (19,4 %) | 13 (4,8 %) | 6 (8,0 %) | 14 (4,3 %) |
| | 27 | | | | 16 | |

| | Enfants* Comparaison avec véhicule (6 semaines) | | Enfants Mode ouvert (20 sem.) | Enfants* Comparaison avec véhicule (1 an) | | Adultes Comparaison avec agent actif (1 an) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Crème ELIDEL$^{MD}$ (n = 267) n (%) | Véhicule (n = 136) n (%) | Crème ELIDEL$^{MD}$ (n = 335) n (%) | Crème ELIDEL$^{MD}$ (n = 272) n (%) | Véhicule (n = 75) n (%) | Crème ELIDEL$^{MD}$ (n = 328) n (%) |
| Rhinopharyngite | (10,1 %) | 10 (7,4 %) | 32 (19,6 %) | 72 (26,5 %) | (21,3 %) | 25 (7,6 %) |
| Infection cutanée (SAP) | 8 (3,0 %) | 9 (5,1 %) | 18 (5,4 %) | 6 (2,2 %) | 3 (4,0 %) | 21 (6,4 %) |
| Grippe | 8 (3,0 %) | 1 (0,7 %) | 22 (6,6 %) | 36 (13,2 %) | 3 (4,0 %) | 32 (9,8 %) |
| Infection d'oreille (SAP) | 6 (2,2 %) | 2 (1,5 %) | 19 (5,7 %) | 9 (3,3 %) | 1 (1,3 %) | 2 (0,6 %) |
| Otite moyenne | 6 (2,2 %) | 1 (0,7 %) | 10 (3,0 %) | 8 (2,9 %) | 4 (5,3 %) | 2 (0,6 %) |
| Impétigo | 5 (1,9 %) | 3 (2,2 %) | 12 (3,6 %) | 11 (4,0 %) | 4 (5,3 %) | 8 (2,4 %) |
| Infection bactérienne | 4 (1,5 %) | 3 (2,2 %) | 4 (1,2 %) | 3 (1,1 %) | 0 | 6 (1,8 %) |
| Folliculite | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 3 (0,9 %) | 6 (2,2 %) | 3 (4,0 %) | 20 (6,1 %) |
| Sinusite | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 11 (3,3 %) | 6 (2,2 %) | 1 (1,3 %) | 2 (0,6 %) |
| Pneumonie (SAP) | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 5 (1,5 %) | 0 | 1 (1,3 %) | 1 (0,3 %) |
| Pharyngite (SAP) | 2 (0,7 %) | 2 (1,5 %) | 3 (0,9 %) | 22 (8,1 %) | 2 (2,7 %) | 3 (0,9 %) |
| Angine streptococcique | 2 (0,7 %) | 2 (1,5 %) | 10 (3,0 %) | 0 | < 1 % | 0 |
| Molluscum contagiosum | 2 (0,7 %) | 0 | 4 (1,2 %) | 5 (1,8 %) | 0 | 0 |
| Infection staphylococcique | 1 (0,4 %) | 5 (3,7 %) | 7 (2,1 %) | 0 | < 1 % | 3 (0,9 %) |
| Bronchite (SAP) | 1 (0,4 %) | 3 (2,2 %) | 4 (1,2 %) | 29 (10,7 %) | 6 (8,0 %) | 8 (2,4 %) |
| Herpès simplex de type | 1 (0,4 %) | 0 | 4 (1,2 %) | 9 (3,3 %) | 2 (2,7 %) | 13 (4,0 %) |
| Amygdalite (SAP) | 1 (0,4 %) | 0 | 3 (0,9 %) | 17 (6,3 %) | 0 | 2 (0,6 %) |
| Infection virale (SAP) | 2 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 1 (0,3 %) | 18 (6,6 %) | 1 (1,3 %) | 0 |
| Gastro-entérite (SAP) | 0 | 3 (2,2 %) | 2 (0,6 %) | 20 (7,4 %) | 2 (2,7 %) | 6 (1,8 %) |
| Varicelle | 2 (0,7 %) | 0 | 3 (0,9 %) | 8 (2,9 %) | 3 (4,0 %) | 1 (0,3 %) |
| Papillome cutané | 1 (0,4 %) | 0 | 2 (0,6 %) | 9 (3,3 %) | < 1 % | 0 |
| Amygdalite aiguë (SAP) | 0 | 0 | 0 | 7 (2,6 %) | 0 | 0 |
| Infection virale des voies | 1 (0,4 %) | 0 | 3 (0,9 %) | 4 (1,5 %) | 0 | 1 (0,3 %) |

| | Enfants* Comparaison avec véhicule (6 semaines) | | Enfants Mode ouvert (20 sem.) | Enfants* Comparaison avec véhicule (1 an) | | Adultes Comparaison avec agent actif (1 an) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Crème ELIDEL[MD] (n = 267) n (%) | Véhicule (n = 136) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 335) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 272) n (%) | Véhicule (n = 75) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 328) n (%) |
| respiratoires supérieures (SAP) | | | | | | |
| Dermatite herpétique | 0 | 0 | 1 (0,3 %) | 4 (1,5 %) | 0 | 2 (0,6 %) |
| Bronchite aiguë (SAP) | 0 | 0 | 0 | 4 (1,5 %) | 0 | 0 |
| Infection oculaire (SAP) | 0 | 0 | 0 | 3 (1,1 %) | < 1 % | 1 (0,3 %) |
| **Troubles généraux et états au point d'application** | | | | | | |
| Sensation de brûlure au point d'application | 28 (10,4 %) | 17 (12,5 %) | 5 (1,5 %) | 23 (8,5 %) | 5 (6,7 %) | 85 (25,9 %) |
| Pyrexie | 20 (7,5 %) | 12 (8,8 %) | 41 (12,2 %) | 34 (12,5 %) | 4 (5,3 %) | 4 (1,2 %) |
| Irritation au point d'application (SAP) | 8 (3,0 %) | 7 (5,1 %) | 7 (2,1 %) | 9 (3,3 %) | 2 (2,7 %) | 48 (14,6 %) |
| Irritation au point d'application | 8 (3,0 %) | 8 (5,9 %) | 3 (0,9 %) | 1 (0,4 %) | 3 (4,0 %) | 21 (6,4 %) |
| Affection pseudo-grippale | 1 (0,4 %) | 0 | 2 (0,6 %) | 5 (1,8 %) | 2 (2,7 %) | 6 (1,8 %) |
| Érythème au point d'application | 1 (0,4 %) | 0 | 0 | 6 (2,2 %) | 0 | 7 (2,1 %) |
| Prurit au point d'application | 3 (1,1 %) | 2 (1,5 %) | 2 (0,6 %) | 5 (1,8 %) | 0 | 18 (5,5 %) |
| **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | | | | | | |
| Toux | 31 (11,6 %) | 11 (8,1 %) | 31 (9,3 %) | 43 (15,8 %) | 8 (10,7 %) | 8 (2,4 %) |
| Congestion nasale | 7 (2,6 %) | 2 (1,5 %) | 6 (1,8 %) | 4 (1,5 %) | 1 (1,3 %) | 2 (0,6 %) |
| Rhinorrhée | 5 (1,9 %) | 1 (0,7 %) | 3 (0,9 %) | 1 (0,4 %) | 1 (1,3 %) | 0 |
| Aggravation de l'asthme | 4 (1,5 %) | 3 (2,2 %) | 13 (3,9 %) | 3 (1,1 %) | 1 (1,3 %) | 0 |
| Congestion des sinus | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 2 (0,6 %) | < 1 % | < 1 % | 3 (0,9 %) |
| Rhinite | 1 (0,4 %) | 0 | 5 (1,5 %) | 12 (4,4 %) | 5 (6,7 %) | 7 (2,1 %) |

| | Enfants* Comparaison avec véhicule (6 semaines) | | Enfants Mode ouvert (20 sem.) | Enfants* Comparaison avec véhicule (1 an) | | Adultes Comparaison avec agent actif (1 an) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Crème ELIDEL[MD] (n = 267) n (%) | Véhicule (n = 136) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 335) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 272) n (%) | Véhicule (n = 75) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 328) n (%) |
| Respiration sifflante | 1 (0,4 %) | 1 (0,7 %) | 4 (1,2 %) | 2 (0,7 %) | < 1 % | 0 |
| Asthme (SAP) | 2 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 11 (3,3 %) | 10 (3,7 %) | 2 (2,7 %) | 8 (2,4 %) |
| Épistaxis | 0 | 1 (0,7 %) | 0 | 9 (3,3 %) | 1 (1,3 %) | 1 (0,3 %) |
| Dyspnée (SAP) | 0 | 0 | 0 | 5 (1,8 %) | 1 (1,3 %) | 2 (0,6 %) |
| **Troubles gastro-intestinaux** | | | | | | |
| Douleurs abdominales hautes | 11 (4,1 %) | 6 (4,4 %) | 10 (3,0 %) | 15 (5,5 %) | 5 (6,7 %) | 1 (0,3 %) |
| Mal de gorge | 9 (3,4 %) | 5 (3,7 %) | 15 (5,4 %) | 22 (8,1 %) | 4 (5,3 %) | 12 (3,7 %) |
| Vomissements (SAP) | 8 (3,0 %) | 6 (4,4 %) | 14 (4,2 %) | 18 (6,6 %) | 6 (8,0 %) | 2 (0,6 %) |
| Diarrhée (SAP) | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 2 (0,6 %) | 21 (7,7 %) | 4 (5,3 %) | 7 (2,1 %) |
| Nausées | 1 (0,4 %) | 3 (2,2 %) | 4 (1,2 %) | 11 (4,0 %) | 5 (6,7 %) | 6 (1,8 %) |
| Douleurs abdominales (SAP) | 1 (0,4 %) | 1 (0,7 %) | 5 (1,5 %) | 12 (4,4 %) | 3 (4,0 %) | 1 (0,3 %) |
| Mal de dents | 1 (0,4 %) | 1 (0,7 %) | 2 (0,6 %) | 7 (2,6 %) | 1 (1,3 %) | 2 (0,6 %) |
| Constipation | 1 (0,4 %) | 0 | 2 (0,6 %) | 10 (3,7 %) | < 1 % | 0 |
| Selles grumeleuses | 0 | 1 (0,7 %) | 4 (1,2 %) | < 1 % | < 1 % | 0 |
| **Troubles de l'appareil reproducteur et des seins** | | | | | | |
| Dysménorrhée | 3 (1,1 %) | 0 | 5 (1,5 %) | 3 (1,1 %) | 1 (1,3 %) | 4 (1,2 %) |
| **Troubles oculaires** | | | | | | |
| Conjonctivite (NCA) | 2 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 7 (2,1 %) | 6 (2,2 %) | 3 (4,0 %) | 10 (3,0 %) |
| **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** | | | | | | |
| Urticaire | 3 (1,1 %) | 0 | 1 (0,3 %) | 1 (0,4 %) | < 1 % | 3 (0,9 %) |
| Acné (SAP) | 0 | 1 (0,7 %) | 1 (0,3 %) | 4 (1,5 %) | < 1 % | 6 (1,8 %) |
| **Troubles du système immunitaire** | | | | | | |

| | Enfants* Comparaison avec véhicule (6 semaines) | | Enfants Mode ouvert (20 sem.) | Enfants* Comparaison avec véhicule (1 an) | | Adultes Comparaison avec agent actif (1 an) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Crème ELIDEL[MD] (n = 267) n (%) | Véhicule (n = 136) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 335) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 272) n (%) | Véhicule (n = 75) n (%) | Crème ELIDEL[MD] (n = 328) n (%) |
| Hypersensibilité (SAP) | 11 (4,1 %) | 6 (4,4 %) | 16 (4,8 %) | 14 (5,1 %) | 1 (1,3 %) | 11 (3,4 %) |
| **Blessures et empoisonnement** | | | | | | |
| Accident (SAP) | 3 (1,1 %) | 1 (0,7 %) | 1 (0,3 %) | < 1 % | 1 (1,3 %) | 0 |
| Lacération | 2 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 5 (1,5 %) | < 1 % | < 1 % | 0 |
| **Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os** | | | | | | |
| Dorsalgie | 1 (0,4 %) | 2 (1,5 %) | 1 (0,3 %) | < 1 % | 0 | 6 (1,8 %) |
| Arthralgie | 0 | 0 | 1 (0,3 %) | 3 (1,1 %) | 1 (1,3 %) | 5 (1,5 %) |
| **Troubles de l'oreille et du labyrinthe** | | | | | | |
| Otalgie | 2 (0,7 %) | 1 (0,7 %) | 0 | 8 (2,9 %) | 2 (2,7 %) | 0 |
| **Troubles du système nerveux** | | | | | | |
| Céphalées | 37 (13,9 %) | 12 (8,8 %) | 38 (11,3 %) | 69 (25,4 %) | 12 (16,0 %) | 23 (7,0 %) |

* De 2 à 17 ans.
SAP : sans autre précision
NCA : non classifié ailleurs

Une étude clinique a révélé que la fréquence des infections cutanées d'origine virale avait, dans l'ensemble, augmenté de façon significative dans le groupe ELIDEL[MD] par comparaison avec le groupe ayant reçu le véhicule (12,4 % vs 6,3 %, p = 0,038).

Dans les essais cliniques, 2 cas de cancer (carcinome squameux et cancer du côlon) ont été enregistrés parmi les 19 000 patients sous ELIDEL[MD], et 5 cas (cancer de l'estomac, mélanome, histiocytose maligne, leucémie et cancer de la thyroïde) ont été dénombrés parmi les 4000 patients ayant reçu l'agent de comparaison. Quatre des 5 patients ainsi touchés utilisaient des corticostéroïdes topiques. Les études cliniques ne témoignent d'aucune augmentation du risque de cancer.

### 7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Pendant l'étude de 5 ans menée chez des enfants, les effets indésirables liés au médicament à l'étude survenus moins fréquemment dans le groupe crème ELIDEL[MD] (c.-à-d. les effets

apparentés dont les fréquences étaient > 0,1 % et < 1 %) comprenaient :

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** réaction au point d'application (0,8 %), douleur au point d'application (0,5 %), dermatite au point d'application (0,4 %), irritation au point d'application (0,4 %), prurit au point d'application (0,4 %), urticaire au point d'application (0,2 %), sécheresse au point d'application (0,2 %) et pyrexie (0,2 %).

**Affections du système immunitaire :** allergie à la morsure d'arthropode (0,3 %).

**Infections et infestations :** molluscum contagiosum (0,9 %), zona (0,4 %), varicelle (0,4 %), érythème fessier du nourrisson à Candida (0,3 %), herpès buccal (0,3 %), dermatophytose du cuir chevelu (0,3 %), folliculite au point d'application (0,2 %), eczéma herpétiforme (0,2 %), furoncle (0,2 %), morsures infectées (0,2 %), rhinopharyngite (0,2 %), infection bactérienne de la peau (0,2 %), dermatophytose (0,2 %) et infection des voies respiratoires supérieures (0,2 %).

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes) :** papillome cutané (0,3 %).

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** toux (0,2 %).

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** pityriasis alba (0,4 %), érythème fessier du nourrisson (0,3 %), dermatite atopique (0,2 %), sécheresse cutanée (0,2 %), eczéma (0,2 %), érythème (0,2 %) et télangiectasies (0,2 %).

### 7.4 Effets indésirable observés dans les essais cliniques (Enfants)

Le tableau ci-dessous présente l'incidence des effets indésirables liés au médicament à l'étude survenus chez ≥ 1 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement, pendant la période de traitement d'une étude d'une durée de 5 ans visant à comparer la crème ELIDEL$^{MD}$ avec des corticostéroïdes topiques (CST) chez des enfants âgés de 3 à 12 mois.

**Effets indésirables liés au médicament à l'étude survenus chez ≥ 1 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement, pendant la période de traitement**

| | **Crème ELIDEL$^{MD}$ N = 1205 n (%)** | **CST N = 1213 n (%)** |
|---|---|---|
| **Tout effet indésirable lié au médicament à l'étude** | **106 (8,8)** | **58 (4,8)** |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | **19 (1,6)** | **8 (0,7)** |
| Lymphadénopathie | 19 (1,6) | 8 (0,7) |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | **51 (4,2)** | **11 (0,9)** |
| Érythème au point d'application | 17 (1,4) | 1 (0,1) |
| **Infections et infestations** | **52 (4,3)** | **38 (3,1)** |
| Infection au point d'application | 15 (1,2) | 14 (1,2) |
| Eczéma infecté | 15 (1,2) | 2 (0,2) |

| | Crème ELIDEL[MD] N = 1205 n (%) | CST N = 1213 n (%) |
|---|---|---|
| Impétigo | 12 (1,0) | 4 (0,3) |
| **Lésions, intoxications et complications d'interventions** | **13 (1,1)** | **20 (1,6)** |
| Morsure par un arthropode | 13 (1,1) | 19 (1,6) |

### 7.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez des patients ayant utilisé la crème ELIDEL[MD]. Comme ces réactions sont rapportées spontanément par une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

*Généralités :*

De rares cas d'intolérance à l'alcool (< 1 sur 1000) ont été rapportés chez les patients traités par la crème ELIDEL[MD] à 1 %. Dans la majorité des cas, des rougeurs de la face, des éruptions, des sensations de brûlures, de démangeaisons ou des gonflements sont apparus peu de temps après l'ingestion d'alcool.

Des réactions allergiques (par ex., éruptions cutanées, urticaire, œdème de Quincke) et des dyschromies (par ex., hypopigmentation, hyperpigmentation) ont été rapportées chez un petit nombre de patients traités par ELIDEL[MD]. Des réactions anaphylactiques, dont une érythrodermie et un choc anaphylactique, ont été signalées dans de très rares cas.

*Hématologie et oncologie :*

Des cas isolés de néoplasmes malins ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients ayant utilisé la crème ELIDEL[MD] à 1 %. Il s'agissait de lymphomes malins à lymphocytes T ou B, de néoplasmes cutanés (carcinomes basocellulaires ou squameux et mélanomes), et d''affections malignes touchant divers organes. Aucune relation de cause à effet n'a été établie entre l'emploi de la crème 'ELIDEL[MD] à 1 % et les cas signalés. Comme ces réactions sont rapportées spontanément par une population dont on ignore la taille, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec précision ou d'établir une relation de causalité avec l'exposition au médicament.

## 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 8.1 Aperçu

Les interactions potentielles entre ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) et les autres médicaments, y compris les vaccins, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique. Même si de très faibles concentrations sanguines sont détectées après l'application topique chez une minorité de patients, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre ELIDEL[MD] en

concomitance avec des inhibiteurs connus du CYP3A4 à des patients atteints d'une maladie généralisée et/ou érythrodermique.

Voici quelques exemples d'inhibiteurs du CYP3A4 : érythromycine, itraconazole, kétoconazole, fluconazole, inhibiteurs calciques et cimétidine.

### 8.2 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 8.3 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 8.4 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1 Mode d'action

Le mode d'action du pimécrolimus dans la dermatite atopique n'a pas été complètement élucidé. Cependant, il a été démontré que le pimécrolimus se lie très fortement à la macrophiline 12 et inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine, dépendante du calcium. Il s'ensuit une inhibition de l'activation des lymphocytes T par blocage de la transcription des premières cytokines. Plus particulièrement, le pimécrolimus inhibe en concentrations nanomolaires la synthèse de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma (type Th1) dans les lymphocytes T humains, ainsi que celle de l'interleukine 4 et de l'interleukine 10 (type Th2). De plus, le pimécrolimus inhibe *in vitro* la libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires des mastocytes consécutifs à la stimulation par un antigène ou une IgE. Le pimécrolimus n'affecte pas la croissance des kératinocytes, des fibroblastes et des lignées cellulaires endothéliales, et il n'empêche pas la libération d'IL-8 de ces derniers.

### 9.2 Pharmacodynamique

Le pimécrolimus est un inhibiteur topique de la calcineurine anti-inflammatoire non stéroïdien, qui inhibe sélectivement la production et la libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires par les lymphocytes T et les mastocytes.

Le pimécrolimus se lie très fortement à la macrophiline-12 et inhibe l'activité phosphatasique de la calcineurine, dépendante du calcium. Il s'ensuit une inhibition de l'activation des lymphocytes T par blocage de la transcription des premières cytokines. Plus particulièrement, le pimécrolimus inhibe en concentrations nanomolaires la synthèse de l'interleukine-2 et de l'interféron gamma (type Th1) dans les lymphocytes T humains, ainsi que celle de l'interleukine-4 et de l'interleukine-10 (type Th2). De plus, le pimécrolimus inhibe *in vitro* la libération de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires des mastocytes consécutifs à la stimulation par un antigène ou une IgE. Le pimécrolimus n'affecte pas la croissance des kératinocytes, des fibroblastes et des lignées cellulaires endothéliales, et il n'empêche pas la libération d'IL-8 de ces derniers.

Le pimécrolimus produit un effet anti-inflammatoire important après application topique ou systémique sur la peau enflammée de modèles animaux. Chez le cochon, modèle animal pour la dermatite de contact allergique, l'application topique de pimécrolimus est aussi efficace que le 17-propionate de clobétasol, un corticostéroïde ultra puissant. Comme le montrent les modèles murins de dermatite de contact, le pimécrolimus inhibe également la réponse inflammatoire aux irritants. Mais contrairement au 17-propionate de clobétasol, le pimécrolimus ne cause pas d'atrophie de la peau ni n'endommage la texture de la peau chez le cochon.

Contrairement à son activité anti-inflammatoire cutanée, le pimécrolimus a montré un faible potentiel immunosuppressif systémique sur la peau des modèles animaux. Des études comparatives dans lesquelles de la cyclosporine A et du tacrolimus ont été utilisés pour produire une immunosuppression de la réaction de l'hôte envers le greffon et du rejet d'une greffe allogénique de rein chez des rats servant de modèles animaux en témoignent. Ainsi, l'injection sous-cutanée d'une dose de pimécrolimus 9 fois supérieure à la dose efficace de cyclosporine A et 90 fois supérieure à la dose efficace de tacrolimus n'a pas inhibé de manière significative la réaction localisée de l'hôte envers le greffon chez le rat. De même, il a fallu administrer une dose orale de pimécrolimus 3 fois supérieure à la dose de cyclosporine A et 15 fois supérieure à la dose de tacrolimus pour prévenir le rejet d'une greffe de rein chez le rat. Contrairement à la cyclosporine A et au tacrolimus, l'administration orale de pimécrolimus chez la souris atteinte de dermatite de contact allergique n'inhibe pas la réponse immune primaire et ne diminue pas la masse des ganglions lymphatiques ni leur cellularité. Ensemble, les propriétés pharmacologiques du pimécrolimus sont uniques : activité anti-inflammatoire hautement spécifique de la peau et faible potentiel immunosuppressif général.

Dans les études animales, l'administration orale de pimécrolimus n'a pas eu d'effet sur les fonctions pulmonaire et cardiovasculaire basales. Les paramètres portant sur le SNC et le système endocrinien (comme la GH, la prolactine, la LH, la testostérone, la corticostérone) n'ont pas été affectés non plus. Compte tenu de son mode d'action, le pimécrolimus n'as pas d'effet sur l'axe HHS.

### 9.3 Pharmacocinétique

**Adultes :** L'intervalle de concentrations mesurées chez les adultes (≥ 18 ans) atteints de dermatite atopique était semblable à celui qu'on a observé chez les enfants. Le taux sanguin le plus élevé chez un adulte était de 1,4 ng/mL. Chez 8 patients adultes atteints de dermatite atopique, l'$ASC_{(0\text{-}12\ h)}$ allait de 2,5 à 11,4 ng•h/mL.

Les concentrations sanguines de pimécrolimus mesurées chez 40 patients adultes dont certains ont été traités pendant 1 an par ELIDEL$^{MD}$ (crème de pimécrolimus à 1 %) étaient toutes faibles. En effet, seuls 2 patients ont présenté une concentration sanguine maximale de 0,8 ng/mL, la 6$^{e}$ semaine du traitement. Aucune augmentation de la concentration sanguine n'a été observée chez aucun des patients au cours des 12 mois du traitement. La concentration sanguine maximale de pimécrolimus observée chez 13 patients adultes traités par ELIDEL$^{MD}$ (pansement occlusif de nuit) à raison de 2 applications par jour pendant 3 semaines en raison d'une dermatite atopique sur les faces palmaire et dorsale de la main était de 0,91 ng/mL.

**Absorption, distribution, métabolisme et excrétion :** La transformation du pimécrolimus dans l'organisme après application topique n'a pu être déterminée chez l'être humain en raison de la faible absorption systémique et des faibles concentrations sanguines qui s'ensuivent.

Aucun métabolisme cutané n'a été observé *in vitro* chez l'être humain.

Après administration d'une dose orale unique chez des sujets sains, le pimécrolimus se retrouve principalement dans le sang sous forme inchangée accompagné de plusieurs métabolites mineurs plus ou moins polaires qui semblent avoir été produits par O-déméthylation et oxygénation. La radioactivité associée au médicament s'est retrouvée excrétée dans les fèces dans une proportion de 78,4 % et de seulement 2,5 % dans l'urine. En tout, 80,9 % de la radioactivité a été récupérée. Aucune trace du composé mère n'a été trouvée dans l'urine, et moins de 1 % de la radioactivité mesurée dans les fèces provenait du médicament intact.

La biodisponibilité du pimécrolimus chez le mini porc par suite de l'application topique d'une dose unique (pendant 22 h sous semi occlusion) a été de 0,03 %. La quantité de matériel lié à la substance active au point d'application (presque uniquement du pimécrolimus sous forme inchangée) est demeurée pratiquement constante durant 10 jours.

**Populations particulières et états pathologiques**

***Enfants*** **:** Afin d'étudier l'exposition générale au pimécrolimus, 58 enfants âgés de 3 mois à 4 ans et de 8 à 14 ans atteints de dermatite atopique affectant de 10 à 92 % de leur surface corporelle totale (SCT) ont été traités par ELIDEL$^{MD}$, appliqué 2 fois par jour pendant 3 semaines.

Les concentrations sanguines mesurées chez les plus jeunes (âgés de 3 à 23 mois) étaient constamment faibles, allant de 2,6 ng/mL à des valeurs inférieures à la limite de détection ($Lim_{inf}$ : 0,1 ng/mL). Dans les études antérieures, les concentrations sanguines mesurées chez les enfants de 8 mois à 14 ans étaient également faibles, allant de 2,0 ng/mL à des valeurs inférieures à la limite de détection ($Lim_{inf}$ : 0,5 ng/mL). Dans l'ensemble, la plupart des concentrations mesurées étaient inférieures à la limite de détection et elles n'étaient pas plus élevées lorsqu'une proportion importante de la STC était sous traitement (> 70 % de la STC).

## 10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (15 ºC à 30 ºC). Ne pas congeler. La période d'utilisation du tube, une fois l'opercule d'aluminium percé, est de 12 mois.

## 11 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

N/A

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique**

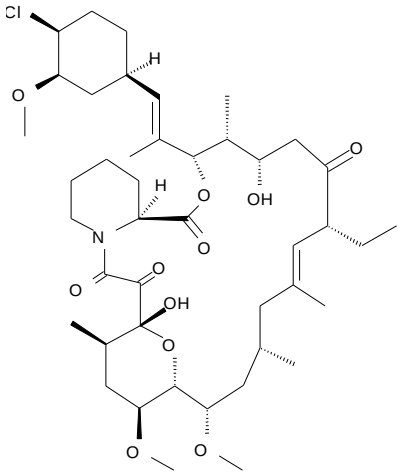
Nom propre : Pimécrolimus

Nom chimique : (1R,9S,12S,13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R) -12-[(1E) -2-{(1R,3R,4S) -4-chloro-3-méthoxycyclohexyl} -1-méthylvinyl] -17-éthyl-1,14-dihydroxy-23,25-diméthoxy-13,19,21,27-tétraméthyl-11,28-dioxa-4-aza-tricyclo [22.3.1.04,9] octacos-18-ène-2,3,10,16-tétraone

Formule moléculaire : $C_{43}H_{68}ClNO_{11}$

Masse moléculaire : 810,47

Formule de structure :




**Propriétés physicochimiques :**

| | |
|---|---|
| Description : | Poudre cristalline fine blanche à blanc cases |
| Solubilité : | Soluble dans le méthanol et l'éthanol.<br>Insoluble dans l'eau. |
| pH : | Le pH d'une suspension de 0,1 % de pimécrolimus dans l'eau est de 5,5 ± 1. |

## 13 ESSAIS CLINIQUES

La plupart des essais cliniques avec ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) ont été menés chez les enfants, car l'eczéma (dermatite atopique) affecte surtout ce groupe d'âge. Des études chez l'adulte ont également été entreprises, car il arrive parfois que la dermatite atopique se poursuive à l'âge adulte. Toutes ces études ont été menées à double insu et ont été contrôlées avec un médicament actif ou par placebo (véhicule).

**Essais comparatifs avec placebo (véhicule) chez l'enfant**
Deux études identiques de phase III, multicentriques, avec répartition aléatoire et groupe placebo (véhicule), d'une durée de 6 semaines, ont été menées dans le but d'évaluer la crème ELIDEL[MD] à 1 % dans le traitement de l'eczéma (dermatite atopique) d'intensité légère ou modérée. Au total, 403 enfants âgés de 2 à 17 ans ont été admis aux études. Le ratio garçons-filles s'établissait à environ 50 %, et 29 % des participants étaient des Afro-américains. À l'admission, 59 % des patients présentaient une atteinte modérée, touchant en moyenne 26 % de la surface corporelle totale (STC.) Environ 75 % des patients présentaient une dermatite atopique touchant le visage et/ou la région du cou.

Durant ces études, les patients ont appliqué la crème ELIDEL[MD] ou le véhicule sur 5 à 96 % de leur SCT pendant une période pouvant aller jusqu'à 6 semaines. À la fin de l'étude, selon l'évaluation globale de la réponse clinique par le médecin, 35 % des patients traités par la crème ELIDEL[MD] ne présentaient plus ou presque plus de signes de dermatite atopique, comparativement à seulement 18 % des patients traités par le véhicule. On a observé chez un plus grand nombre de patients traités par ELIDEL[MD] (57 %) un prurit léger ou l'absence de prurit après 6 semaines, comparativement à 34 % dans le cas des patients traités par le véhicule. L'atténuation du prurit s'est produite conjointement avec celle de la dermatite atopique.

Les résultats combinés de ces deux études de 6 semaines sur l'efficacité d'ELIDEL[MD] sont les suivants :

| | % de patients | |
|---|---|---|
| | ELIDEL[MD] (n = 267) | Véhicule (n = 136) |
| Évaluation globale | | |
| Disparition complète des signes | 28 (10 %) | 5 (4 %) |
| Disparition complète ou presque complète des signes | 93 (35 %) | 25 (18 %) |
| Disparition complète des signes ou signes légers | 180 (67 %) | 55 (40 %) |

Dans les deux essais chez l'enfant qui appuient de manière indépendante l'emploi de la crème ELIDEL[MD] dans le traitement de la dermatite atopique légère ou modérée, on a observé un effet significatif dès le 15[e] jour du traitement. Parmi les principales manifestations de la dermatite

atopique, soit l'érythème, l'infiltration ou la papulation, la lichénification et les excoriations, l'érythème et l'infiltration ou la papulation avaient diminué au 8e jour par comparaison avec le véhicule.

**Étude avec agents de comparaison actifs chez l'enfant**
Une étude multicentrique avec répartition aléatoire et groupes parallèles d'une durée de 5 ans a été menée en mode ouvert afin d'établir l'innocuité de la crème ELIDEL[MD] (appliquée deux fois par jour) par rapport à des corticostéroïdes topiques (CST) pour le traitement des nourrissons de 3 mois à moins de 12 mois atteints de dermatite atopique légère ou modérée au moment de leur admission à l'étude :

- après un traitement de 6 semaines pendant la phase aiguë de la maladie, selon l'évaluation des effets indésirables ;
- après un traitement pouvant durer jusqu'à 5 ans, selon l'évaluation des effets indésirables et de tout effet potentiel sur le système immunitaire en développement et la vitesse de croissance ;
- fin de documenter l'efficacité à long terme de la crème ELIDEL[MD] pour le traitement de la dermatite atopique légère ou modérée sur une période d'au plus 5 ans (aucun test statistique de l'efficacité n'avait été prévu).

Selon l'échelle d'évaluation globale par l'investigateur (EEGI), l'atteinte du visage était « sévère » ou « très sévère » chez 24 patients (1,0 %). Chez la majorité des patients (2415 patients, 99,9 %), le score global de la maladie à l'EEGI témoignait d'une maladie légère ou modérée. Les caractéristiques pathologiques initiales des patients de l'ensemble d'analyse immunologique/de l'innocuité et de l'ensemble d'analyse du suivi/de l'innocuité étaient semblables à celles de l'ensemble d'analyse de l'innocuité.

**Résultats liés à l'efficacité :** Dans l'ensemble, les paramètres d'évaluation de l'efficacité dans le groupe de traitement par ELIDEL[MD] incluant des nourrissons de 3 à < 12 mois (au début de l'étude) étaient semblables à ceux observés dans le groupe traité par des CST.

- À 3 semaines et à 6 semaines de traitement (phase aiguë), la réussite du traitement selon le score global à l'EEGI a été observée chez plus de 50 % des patients des deux groupes de traitement ; la réussite du traitement selon le score du visage à l'EEGI a été observée chez ≥ 61 % des patients des deux groupes de traitement. À la fin de la cinquième année de traitement, la réussite du traitement était encore observable parmi les patients qui avaient continué de participer à l'étude.
- La surface corporelle totale (SCT) affectée par la dermatite atopique a diminué d'une manière similaire avec les deux traitements tout au long de l'étude. Le pourcentage moyen de la SCT affectée au départ était d'environ 21 % dans les deux groupes de traitement, et avait diminué à moins de 10 % à la semaine 6 (phase aiguë) ; cette valeur a été maintenue jusqu'à la fin des 5 années chez les patients des deux groupes de traitement qui ont continué de participer à l'étude.

**Conclusions générales :** La crème ELIDEL[MD] a été efficace et bien tolérée chez les sujets atteints de dermatite atopique légère ou modérée, âgés de 3 à 12 mois au début de l'étude. Aucune anomalie n'a été observée lors des évaluations immunitaires systémiques ; les sujets atteints de dermatite atopique qui avaient été traités par la crème ELIDEL[MD] ou des CST ont présenté une maturation normale de la réponse immunitaire et développé une immunisation efficace contre les antigènes vaccinaux.

**Données du registre PEER**

Le registre PEER est une étude d'observation prospective d'une durée de 10 ans portant sur des enfants (âgés de 2 ans à 17 ans inclusivement) atteints de dermatite atopique qui ont utilisé la crème ELIDEL[MD].

Sur les 8014 sujets admis (3729 garçons et 4274 filles), on disposait de données jusqu'à 60 mois (5 ans) sur 3373 d'entre eux, et jusqu'à 120 mois (10 ans) sur 1842. Pendant la durée totale de 120 mois, l'utilisation de la crème ELIDEL[MD] a diminué par rapport au début ; les proportions de sujets qui ont rapporté avoir utilisé la crème ELIDEL[MD] au cours de la période de 6 mois ayant précédé la fin des périodes de 5 ans et de 10 ans étaient de 45,12 % et de 29,04 %, respectivement. Dans l'ensemble, l'étude a permis d'obtenir une expérience cumulative de 39 690,49 années-personnes. Un total de plus de 1800 questionnaires sur 120 mois (c.-à-d. 10 ans) ont été recueillies ; plus de 76 000 questionnaires en tout ont été reçus, ce qui correspond à environ 63 % du total prévu.

Le Comité de surveillance des données et de l'innocuité n'a fait état d'aucune préoccupation quant à l'innocuité, et aucune donnée n'indique un problème lié à l'innocuité quant au risque accru de cancer après l'utilisation de la crème ELIDEL[MD] parmi les sujets admis à cette étude de registre.

**Études avec agents de comparaison actifs chez l'adulte**
Chez les adultes, la crème ELIDEL[MD] à 1 % a été comparée à des corticostéroïdes dans le cadre de deux études. Dans l'une des études, on a utilisé comme agent de comparaison une crème de 17 valérate de bétaméthasone à 0,1 % et dans l'autre, une crème d'acétonide de triamcinolone à 0,1 % (pour le tronc et les membres) ainsi qu'une crème d'acétate d'hydrocortisone à 1 % (pour le visage, le cou et les plis cutanés). Les deux études ont montré que la crème ELIDEL[MD] à 1 % n'était pas aussi efficace que les agents de comparaison actifs dans le traitement de la dermatite atopique chez les adultes.

## 14 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – ESSAIS CLINIQUES

**Enfant et l'adolescent**
Données provenant de deux études de 6 semaines contrôlées par placebo (véhicule) dans lesquelles un total de 403 patients, âgés de 2 à 18 ans, ont reçu ELIDEL[MD] (crème de pimécrolimus à 1 %) 2 fois par jour. Au début de leur participation à l'étude, la plupart des patients présentaient des signes modérés de dermatite atopique. À la fin de l'étude, 34,8 % des patients traités par ELIDEL[MD] ne présentaient plus, ou très peu, de signes de dermatite atopique, comparativement à seulement 18,4 % des patients ayant reçu le véhicule. Après 6 semaines de traitement, le nombre de sujets sans prurit, ou ne présentant que de légers symptômes, était plus important chez les patients ayant reçu ELIDEL[MD] (57 %) que chez les patients ayant reçu le véhicule (34 %).

**Nouveau-né**
Une étude semblable, d'une durée de 6 semaines, a été menée chez 83 patients âgés de 3 mois à 2 ans. Près des deux tiers de ces patients présentaient une dermatite atopique modérée. Les résultats d'une analyse intérimaire planifiée montrent qu'au 43e jour de l'étude, la proportion de patients ne présentant plus ou presque plus de signes de dermatite atopique était significativement plus élevée chez les sujets ayant reçu ELIDEL[MD] (63 % ; $p < 0,001$) comparativement aux patients traités par le véhicule (17 %). De plus, le nombre de sujets sans prurit, ou ne présentant que de légers symptômes, était plus important chez les patients ayant reçu ELIDEL[MD] (75 %) que chez les patients ayant reçu le véhicule (33 %).

Les résultats* combinés de ces trois études de 6 semaines sur l'efficacité d'ELIDEL[MD] sont les suivants :

| | Pourcentage de patients | | |
|---|---|---|---|
| | ELIDEL[MD] (n = 326) | Véhicule (n = 160) | *p* |
| Disparition complète ou presque complète des symptômes | 40 | 18 | 0,004 |
| Amélioration | 62 | 33 | non calculé |
| Absence de prurit ou prurit léger | 60 | 33 | < 0,001 |

*Les résultats combinés sur l'efficacité comprennent les données d'une analyse intérimaire planifiée dans le cadre de l'étude de 6 semaines menée chez le nourrisson.

Un effet significatif du traitement a été observé le 8[e] jour dans les trois études mentionnées ci-dessus, menées chez de jeunes sujets. Au début des études, plus de 78 % des patients présentaient une dermatite atopique affectant la tête et le cou. Moins de 1 semaine après le début du traitement, la réduction moyenne de la gravité et de l'étendue des principaux signes de l'affection (c.-à-d. érythème, infiltration ou papulation, lichénification et excoriations) observée avec ELIDEL[MD] était significativement plus importante que celle qui a été observée avec le véhicule ($p < 0,001$), prépondérance qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude ($p = 0,004$). À ce stade, le pourcentage médian de réduction de la gravité et de l'étendue de ces signes était de 93 % dans le groupe ayant été traité par ELIDEL[MD] et de 25 % dans le groupe ayant utilisé le véhicule.

Le potentiel d'ELIDEL[MD] comme traitement de première intention a été évalué dans une étude à long terme et à double insu menée auprès de 711 patients de 2 à 17 ans atteints de dermatite atopique. Les deux groupes de traitement – groupe ELIDEL[MD] et groupe témoin – ont fait usage d'émollients et, lorsqu'il était nécessaire de soulager les poussées de dermatite, d'une corticothérapie topique de deuxième intention. Le véhicule a été utilisé pour garantir l'insu. Une analyse de la fréquence des poussées montre que le traitement par ELIDEL[MD] produit un effet statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,001$). Cet effet a également été observé dans une analyse d'un sous-groupe présentant des signes d'intensité allant de légère à sévère ($p < 0,01$). La proportion de sujets ayant terminé l'étude de 6 mois sans jamais avoir connu de poussées était substantiellement plus élevée chez les patients traités par ELIDEL[MD] (61 %) comparativement aux sujets sous placebo (35 %). Quant à la corticothérapie, 66 % des patients traités par ELIDEL[MD] n'en ont pas eu besoin, comparativement à 38 % des patients sous véhicule. Seuls 19 % des patients traités par ELIDEL[MD] ont dû utiliser des corticostéroïdes pendant 15 jours ou plus au cours de l'étude de 6 mois, tandis que 34 % y ont eu recours dans le groupe sous véhicule.

## 15 MICROBIOLOGIE

N/A

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Observations générales
Lors des traditionnelles études de toxicité de doses répétitives, études toxicologiques sur la reproduction et études de carcinogénicité menées par gavage, des effets ont été produits à des degrés d'exposition suffisamment plus élevés que ceux que l'on utilise chez l'être humain pour être considérés négligeables sur le plan clinique. Le pimécrolimus n'a pas démontré de potentiel génotoxique, antigénique, phototoxique, photoallergénique ou photocarcinogénique. L'application par voie cutanée réalisée dans le cadre des études sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin et des études de carcinogénicité chez la souris et le rat a produit des résultats négatifs.

Des effets sur les organes reproducteurs et une altération des fonctions associées aux hormones sexuelles ont été observés chez les rats mâles et femelles lors des études de toxicité de doses répétitives après administration par voie orale de doses quotidiennes de 10 ou de 40 mg/kg (soit de 20 à 60 fois l'exposition maximale chez l'être humain après administration par voie cutanée). Ces résultats se reflètent dans les conclusions de l'étude sur la fécondité. Le niveau sans effet nocif observé pour la fécondité des femelles s'établissait à 10 mg/kg/jour (soit 20 fois l'exposition maximale chez l'être humain après administration par voie cutanée). Lors de l'étude d'embryotoxicité menée par gavage chez le lapin, un taux accru de résorption associé à la toxicité maternelle a été observé à la dose quotidienne de 20 mg/kg (soit 7 fois l'exposition maximale chez l'être humain après administration par voie cutanée) ; le nombre moyen de fœtus vivants n'a pas été influencé.

On observe des marges d'innocuité élevées entre les expositions non toxiques chez les animaux et celles chez les êtres humains après un traitement comportant 2 applications par jour de crème à 1 %. Une marge d'innocuité élevée existe aussi entre l'exposition générale après administration par voie orale à la dose clinique très efficace de 60 mg/jour (30 mg, 2 f.p.j.) de pimécrolimus et celle que l'on observe après un traitement prolongé par voie topique chez les enfants, les adolescents et les adultes atteints de dermatite atopique.

### Toxicité aiguë
La toxicité aiguë du pimécrolimus a été évaluée par voie orale et par voie intraveineuse chez la souris et le rat, et par voie cutanée chez le rat.

Chez la souris, l'administration intraveineuse du produit a causé des spasmes musculaires et la mort de l'animal avec une dose de 100 mg/kg. Chez le rat, l'administration intraveineuse a entraîné une sédation et de la dyspnée, et s'est révélée mortelle à 50 mg/kg. La cause du décès n'a pas été déterminée. Toutefois, certains des effets peuvent avoir été causés par la faible solubilité du pimécrolimus dans la préparation. Compte tenu que la crème s'utilise par voie cutanée et que sa concentration en pimécrolimus est peu élevée, la portée des résultats sur la toxicité intraveineuse est plutôt limitée.

Compte tenu du faible degré de toxicité aiguë associé à l'administration par voies orale et cutanée, le risque d'intoxication à la suite d'une ingestion accidentelle ou délibérée de la crème à 1 % est minime.

### Toxicité subaiguë et toxicité chronique
Aucune toxicité générale n'a été observée dans les études menées par voie topique. Les altérations morphologiques observées lors des études de toxicité menées par voie orale étaient caractéristiques de la classe des inhibiteurs de la calcineurine. Dans les deux espèces

étudiées, leur survenue était fonction de la dose et du temps.

Les préparations en crème ont été bien tolérées chez le rat ainsi que chez le cochon et les cochonnets miniatures. On n'a pas relevé de signes d'irritation cutanée lors des études de toxicité subaiguë, subchronique et chronique. Plus particulièrement, on n'a pas observé sur le système immunitaire d'effets tels qu'une diminution de la numération lymphocytaire ou une atrophie de la médulla du thymus.

**Carcinogenèse, mutagenèse et altération de la fécondité**

**Photocarcinogénicité / Carcinogénicité**

**Études sur la voie topique**

Dans une étude de carcinogénicité cutanée d'une durée de 2 ans menée chez le rat avec la crème ELIDEL[MD], une augmentation statistiquement significative de la fréquence des cas d'adénome folliculaire de la thyroïde a été observée chez les mâles ayant reçu des doses faibles, moyennes ou élevées, comparativement aux mâles ayant reçu le véhicule et une solution saline. Dans cette étude, on a relevé des cas d'adénome folliculaire de la thyroïde à la plus faible dose étudiée, soit 2 mg/kg/jour (crème de pimécrolimus à 0,2 % ; 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Aucune augmentation de la fréquence des adénomes folliculaires de la thyroïde n'a été observée dans l'étude de carcinogénicité dans laquelle on a administré par voie orale à des rats mâles des doses quotidiennes allant jusqu'à 10 mg/kg (soit 66 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Toutefois, les études par voie orale peuvent être non représentatives d'une exposition continue ou encore évoquer un profil métabolique différent de celui qui est associé à la voie cutanée.

Lors d'une étude de carcinogénicité cutanée menée chez la souris au moyen du pimécrolimus dans une solution d'éthanol, on n'a pas noté d'augmentation de la fréquence des néoplasmes sur la peau ou sur d'autres organes jusqu'à la dose quotidienne la plus élevée, soit 4 mg/kg (pimécrolimus à 0,32 % dans une solution d'éthanol), soit 27 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC. Cependant, des altérations lymphoprolifératives (y compris des lymphomes) ont été signalées lors d'une étude de toxicité cutanée de 13 semaines avec administration de doses répétitives, qui a été menée chez la souris au moyen du pimécrolimus dans une solution d'éthanol à la dose quotidienne de 25 mg/kg (soit 47 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Aucune altération lymphoprolifératives n'a été observée dans cette étude à la dose quotidienne de 10 mg/kg (soit 17 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC) ; des lymphomes sont apparus chez les souris traitées à l'aide du pimécrolimus à la dose quotidienne de 50 mg/kg. Toutefois, le délai de formation du lymphome a été abrégé à 8 semaines après administration par voie cutanée de pimécrolimus dissous dans l'éthanol à la dose quotidienne de 100 mg/kg (soit de 179 à 217 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC).

Lors d'une étude de photocarcinogénicité cutanée d'une durée de 52 semaines, des souris nues albinos ont été traitées à l'aide de la crème ELIDEL[MD] à 0,2, à 0,6 et à 1 % ou d'un véhicule en crème, et exposées simultanément à un rayonnement solaire ultraviolet (de faible et de haute intensité). Le délai médian de formation d'une tumeur cutanée a été abrégé chez les souris nues après un traitement de longue durée associant l'application topique du véhicule seul de la crème ELIDEL[MD] et l'exposition à des rayons ultraviolets (40 semaines de traitement suivies de 12 semaines d'observation). On n'a pas observé d'effet additionnel sur le

développement de la tumeur après l'ajout de l'ingrédient actif, le pimécrolimus, au véhicule.

**Études sur la voie orale**
Lors d'une étude de carcinogénicité menée par gavage chez la souris, une augmentation statistiquement significative de la fréquence des cas de lymphome a été observée chez les animaux mâles et femelles recevant des doses élevées par comparaison aux animaux mâles et femelles faisant partie du groupe du véhicule, à la dose quotidienne de 45 mg/kg (soit de 258 à 340 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Lors de cette même étude, aucune tumeur liée au médicament n'a été signalée à la dose quotidienne de 15 mg/kg (soit de 60 à 133 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC).

Lors d'une étude de carcinogénicité menée par gavage chez le rat, une augmentation statistiquement significative de la fréquence des cas de thymome bénin a été notée chez les animaux mâles et femelles ayant reçu le pimécrolimus à raison de 10 mg/kg/jour par comparaison aux animaux mâles et femelles ayant reçu le véhicule. De plus, dans une autre étude de carcinogénicité menée par gavage chez le rat, on a observé une augmentation significative de la fréquence des thymomes bénins, un type de tumeur d'origine épithéliale, chez les rats mâles ayant été traités par le pimécrolimus à raison d'une dose quotidienne de 5 mg/kg comparativement aux rats mâles ayant reçu le véhicule. Lors de cette même étude, aucune tumeur liée au médicament n'a été signalée chez les rats mâles à la dose quotidienne de 1 mg/kg (soit 1,1 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC) ni chez les rates à la dose quotidienne de 5 mg/kg (soit 21 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC).

Lors d'une étude de toxicité d'une durée de 39 semaines menée par gavage chez le singe, on a observé un trouble lymphoprolifératif lié à l'immunosuppression et à la dose en association avec le lymphocryptovirus et d'autres infections opportunistes. Cette étude comportait 1 groupe témoin et 3 groupes de traitement soumis respectivement à des doses quotidiennes de 15, de 45 et de 120 mg/kg. Un trouble lymphoprolifératif lié à l'immunosuppression a été observé chez 13 des 37 singes, dont aucun dans le groupe placebo, 1 sur 8 dans le groupe à 15 mg/kg/jour, 5 sur 8 dans le groupe à 45 mg/kg/jour et 7 sur 9 dans le groupe à 120 mg/kg/jour. Chez ces 13 singes, 3 (dans le groupe traité à raison de 45 mg/kg/jour) ont reçu un diagnostic de leucémie lymphocytaire et 1 (dans le groupe traité à la dose quotidienne de 120 mg/kg), de lymphome s'apparentant à la maladie de Hodgkin. Ces doses, qui correspondaient respectivement aux valeurs moyennes de l'$ASC_{(0-24)}$, soit 1193 ng x h/mL, 3945 ng x h/mL et 7485 ng x h/mL, sont l'équivalent de 31, de 104 et de 197 fois respectivement l'exposition générale maximale observée chez l'être humain traité à l'aide de pimécrolimus topique dans les essais cliniques (respectivement 72, 239 et 454 fois les valeurs moyennes de l'ASC chez 18 des 50 patients dont les concentrations de pimécrolimus étaient mesurables). On a interrompu l'administration de la dose quotidienne de 120 mg/kg à la 19$^{e}$ semaine en raison d'effets toxiques. Le trouble lymphoprolifératif lié à l'immunosuppression s'accompagnait de mortalité, d'une réduction du poids corporel et de la consommation d'aliments, ainsi que de modifications pathologiques secondaires à l'immunosuppression associée au composé. On a constaté un rétablissement et/ou la réversibilité au moins partielle des effets dès l'arrêt du traitement. L'étude n'a pas permis d'établir le niveau sans effet nocif observé.

**Génotoxicité**
Aucun signe de potentiel mutagène ou clastogène n'a été mis en évidence lors d'une série de tests *in vitro* (test de Ames, test de mutations génétiques sur une lignée cellulaire de lymphomes de souris [L5178Y], test d'aberrations chromosomiques sur une lignée cellulaire du

hamster chinois [V79]) et *in vivo* (test du micronoyau chez la souris) destinés à évaluer la génotoxicité du pimécrolimus.

**Reproduction et tératologie**

Une étude sur la fécondité et le développement embryo-fœtal menée par gavage chez le rat a révélé des perturbations de l'œstrus, des avortements post-implantation et une diminution de la taille de la portée à la dose quotidienne de 45 mg/kg (soit 38 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Aucun effet n'a été observé sur la fécondité des rates à la dose quotidienne de 10 mg/kg (soit 12 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC). Aucun effet n'a été observé sur la fécondité des rats à la dose quotidienne de 45 mg/kg (soit 23 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC), qui était la dose la plus élevée ayant été administrée dans cette étude.

Lors d'une deuxième étude sur la fécondité et le développement embryo-fœtal menée chez le rat, la dose quotidienne de 45 mg/kg (soit 123 et 192 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain pour les mâles et pour les femelles, respectivement, selon la comparaison des ASC) a été associée aux effets suivants : diminution du poids des testicules et des épididymes, réduction de la numération des spermatozoïdes dans les testicules et de celle des spermatozoïdes motiles chez les mâles, perturbations de l'œstrus, diminution des corps jaunes et réduction du nombre d'implantations et de fœtus viables chez les femelles. Aucun effet sur la fécondité n'a été observé chez des rates à la dose quotidienne de 10 mg/kg (soit 5 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC), ni chez des rats mâles à la dose quotidienne de 2 mg/kg (soit 0,7 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain selon la comparaison des ASC).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

# PrELIDEL[MD]
## Crème de pimécrolimus

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ELIDEL[MD]** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ELIDEL[MD]**.

### Pourquoi ELIDEL[MD] est-il utilisé?

- ELIDEL[MD] est employé dans le traitement de la dermatite atopique (une maladie de la peau aussi appelée eczéma) chez les adultes et les enfants âgés de 3 mois ou plus.
- ELIDEL[MD] est employé chez les patients dont le système immunitaire n'est pas affaibli.
- Votre médecin vous prescrira ELIDEL[MD] si les autres médicaments n'ont pas été efficaces pour vous ou ne vous conviennent pas.
- ELIDEL[MD] s'utilise pendant de courtes périodes. Il peut être utilisé pour un traitement intermittent, selon les directives de votre médecin. Un traitement intermittent signifie qu'il y a des pauses entre les périodes pendant lesquelles vous utilisez ELIDEL[MD].

### Comment ELIDEL[MD] agit-il?

La crème ELIDEL[MD] agit différemment des médicaments appelés corticostéroïdes pour traiter l'inflammation de la peau qui cause la rougeur et les démangeaisons associées à l'eczéma.

### Quels sont les ingrédients d'ELIDEL[MD]?

Ingrédient médicinal : pimécrolimus
Ingrédients non médicinaux : alcool benzylique, alcool cétylique, acide citrique, monoglycérides et diglycérides, alcool oléique, propylèneglycol, sulfate de cétostéaryle sodique, hydroxyde de sodium, alcool stéarylique, triglycérides et eau.

### ELIDEL[MD] est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Crème à 1 % p/p.

### N'utilisez pas ELIDEL[MD] si :

- vous êtes allergique au pimécrolimus ou à l'un des ingrédients d'ELIDEL[MD];
- vous avez une infection cutanée sur la région à traiter, notamment la varicelle (picote) ou l'herpès;
- votre système immunitaire est déficient.

### Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ELIDEL[MD], afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez eu ou avez un cancer de la peau;
- avez des lésions cutanées qui pourraient devenir un cancer de la peau, d'après votre médecin;

- avez une rare maladie héréditaire de la peau appelée syndrome de Netherton;
- recevez toute forme de traitement de la peau par des rayons lumineux (photothérapie ou rayons UV);
- êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

**Autres mises en garde à connaître :**
Évitez de vous exposer aux rayons du soleil, aux lampes solaires, aux lampes de bronzage et à tout traitement par des rayons UVA ou UVB. Si vous devez aller à l'extérieur après avoir appliqué ELIDEL[MD], assurez-vous de porter des vêtements qui protégeront les régions traitées des rayons du soleil. En outre, vous devez demander à votre médecin quelles autres mesures de protection contre le soleil vous devez prendre.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

Avant d'appliquer un onguent, une lotion ou une crème sur votre peau, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Comment utiliser ELIDEL[MD] :**
- Utilisez ELIDEL[MD] exactement comme votre médecin vous a dit de le faire.
- Suivez toutes les directives que votre médecin vous a données.
- Avant d'appliquer ELIDEL[MD], lavez-vous les mains et séchez-les.
- Appliquez une fine couche d'ELIDEL[MD] pour couvrir entièrement les régions de peau qui, selon votre médecin, sont atteintes d'eczéma.
- Appliquez ELIDEL[MD] seulement sur les régions de peau qui, selon votre médecin, sont atteintes d'eczéma.
- Si vous n'avez pas à vous traiter les mains, lavez-les à l'eau et au savon après l'application d'ELIDEL[MD].
- ELIDEL[MD] doit être appliqué 2 fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle.
- ELIDEL[MD] est réservé à l'usage externe. Ne l'employez pas sur le nez, les yeux ou la bouche. Si vous devez vous traiter les mains, évitez de toucher accidentellement ces régions par la suite. Si, par mégarde, vous vous appliquez de la crème sur le nez, les yeux ou la bouche, essuyez toute la crème et rincez la région touchée avec de l'eau.
- Vous ne devez couvrir les régions traitées d'aucune forme de bandage ni pansement que ce soit. Vous pouvez porter vos vêtements habituels.
- Ne prenez pas de bain ni de douche et n'allez pas vous baigner immédiatement après avoir appliqué ELIDEL[MD], car l'eau pourrait enlever la crème.
- Avant d'appliquer ELIDEL[MD] à la sortie du bain ou de la douche, assurez-vous de sécher entièrement votre peau.

**Durant combien de temps dois-je employer ELIDEL[MD]?**
ELIDEL[MD] commence habituellement à procurer un soulagement des symptômes d'eczéma en moins de 1 semaine. Il est important d'employer ELIDEL[MD] tel que le médecin vous l'a prescrit.

Si vous ne constatez aucune atténuation de votre eczéma dans les 3 semaines suivant le début du traitement, ou si votre eczéma s'aggrave, vous devriez arrêter d'utiliser ELIDEL[MD] et en parler à votre médecin.

**Dose habituelle :**
Appliquez une mince couche pour couvrir entièrement la région de peau touchée, 2 fois par jour.

**Surdose :**
Si vous croyez avoir utilisé une trop grande quantité d'ELIDEL[MD], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Oubli d'une dose :**
Si vous oubliez une dose, appliquez-la dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à l'horaire d'application habituel. Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ELIDEL[MD]?**
En prenant ELIDEL[MD], vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- sensation de brûlure, sensation de chaleur ou rougeur au point d'application sur la peau;
- maux de tête;
- rhinopharyngite (infection du nez et de la gorge);
- symptômes semblables à ceux de la grippe, rhume, congestion, nez bouché et maux de gorge, fièvre, infection virale et toux;
- rougeur du visage ou irritations de la peau (éruptions cutanées, sensation de brûlure, démangeaisons ou gonflement) chez les patients qui prennent de l'alcool pendant le traitement par ELIDEL[MD];
- changements de coloration de la peau.

| **Effets secondaires graves et mesures à prendre** | | | |
|---|---|---|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez d'utiliser le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| **FRÉQUENT** | | | |
| Sensation de brûlure, sensation de chaleur ou rougeur au point d'application sur la peau, si elle est sévère ou si elle dure plus de 1 semaine. | | X | |

| RARE | | | |
|---|---|---|---|
| **Réactions allergiques :** difficulté à respirer, difficulté à avaler, fièvre, urticaire, démangeaisons, éruption, éruptions cutanées, enflure de la langue ou de la gorge. | | | X |
| **Infections cutanées dues à un virus de l'herpès, dont les feux sauvages, la varicelle ou le zona :** démangeaisons ou picotement de la peau, fièvre, cloques remplies de liquide pouvant être douloureuses, douleur cutanée, éruptions cutanées, ulcères, gales ou croûtes sur la peau. | | | X |
| **Enflure des ganglions lymphatiques :** sensibilité ou douleur dans les ganglions lymphatiques, bosses dans le cou, les aisselles ou l'aine. | | | X |
| **Verrues :** excroissances de la peau ayant souvent une texture rugueuse. | | | X |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**
Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Ne pas congeler. Employer dans les 12 mois suivant l'ouverture du contenant.

Garder ELIDEL[MD] hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet d'ELIDEL[MD], vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou en communiquant avec le promoteur : Bausch Health, Canada Inc., 2150 boul. Saint-Elzéar Ouest, Laval (Québec) H7L 4A8; ou encore en composant le 1-800-361-4261.

Ce dépliant a été rédigé par : Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 16 janvier 2020