

**PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,  
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH  
STÁTECH**

<b>Členský stát</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
<b>Rakousko</b>	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Rakousko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Belgie</b>	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgie	Elidel 1%	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Belgie</b>	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgie	Isaplic 1%	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Česká republika</b>	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Česká republika	Elidel 1% Krém	1%	Krém	Kožní podání
<b>Kypr</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kypr	Elidel cream 1%	1%	Krém 15 g	Kožní podání
<b>Kypr</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kypr	Elidel cream 1%	1%	Krém 30 g	Kožní podání

<b>Dánsko</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Dánsko</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko	Aregen	1%	Krém	Kožní podání
<b>Dánsko</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko	Velov	1%	Krém	Kožní podání
<b>Estonsko</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finsko	Elidel	1% krém	Krém	Kožní podání
<b>Finsko</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finsko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Francie</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Elidel	1%	Krém 15 g	Kožní podání
<b>Francie</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Elidel	1%	Krém 30 g	Kožní podání
<b>Francie</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francie	Elidel	1%	Krém 60 g	Kožní podání

<b>Francie</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francie	Elidel	1%	Krém 100 g	Kožní podání
<b>Německo</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Německo	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krém	Kožní podání
<b>Německo</b>	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Německo	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krém	Kožní podání
<b>Německo</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Německo	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Krém	Kožní podání
<b>Řecko</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Řecko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Řecko</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Řecko	Aregen	1%	Krém	Kožní podání
<b>Maďarsko</b>	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók-Ház, V. em. Maďarsko	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Krém	Kožní podání

<b>Island</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dánsko	Elidel cream 1%	1%	Krém	Kožní podání
<b>Itálie</b>	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itálie	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Itálie</b>	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itálie	Ombex	1%	Krém	Kožní podání
<b>Lotyšsko</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finsko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Litva</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finsko	Elidel	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Lucembursko</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Německo	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Malta</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velká Británie	Elidel	1% w/w	Krém	Kožní podání

<b>Norsko</b>	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norsko	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Polsko</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Německo	Elidel	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Portugalsko</b>	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Portugalsko	Aregen	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Portugalsko</b>	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Portugalsko	Elidel	10 mg/g	Krém	Kožní podání
<b>Slovenská republika</b>	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika	Elidel 1%	10mg v 1g (1%)	Krém	Kožní podání
<b>Slovinsko</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Německo	Elidel	1%	Krém	Kožní podání
<b>Španělsko</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španělsko	Elidel 1 % cream	1 %	Krém	Kožní podání

<b>Španělsko</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španělsko	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Krém	Kožní podání
<b>Španělsko</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španělsko	Rizan 1 % cream	1 %	Krém	Kožní podání
<b>Švédsko</b>	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko	Elidel	1% krém	Krém	Kožní podání
<b>Nizozemsko</b>	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Nizozemsko	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg v g	Krém	Kožní podání
<b>Velká Británie</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velká Británie	Elidel 1% Cream	1% w/w	Krém	Kožní podání

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O  
PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH  
PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**



## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH PIMEKROLIMUS (viz příloha I)

Pimekrolimus je inhibitor kalcineurinu schválený ve formě krému s koncentrací 1 %. Pimekrolimus byl původně schválen pro použití u pacientů s mírnou až středně těžkou atopickou dermatitidou ve věku od dvou let ke krátkodobé léčbě příznaků a projevů a k intermitentní dlouhodobé léčbě pro prevenci progresu onemocnění.

Dánsko požádalo Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o stanovisko týkající se profilu přínosu a rizik pimekrolimu vzhledem k obavám ohledně jeho účinnosti a bezpečnosti spojeným s možným rizikem vzniku rakoviny. Na základě tohoto požadavku CHMP přezkoumal údaje o účinnosti a dále veškeré dostupné údaje týkající se zmíněné bezpečnostní otázky, včetně zpráv vypracovaných v období po udělení rozhodnutí o registraci i údajů z neklinických, klinických a epidemiologických studií.

Pokud jde o účinnost, pimekrolimus je méně účinný než primární léčba atopické dermatitidy (lokální kortikosteroidy). CHMP tudíž doporučil omezení terapeutických indikací na pacienty, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy buď nevhodná nebo není možná. To může zahrnovat nesnášenlivost lokálních kortikosteroidů, jejich nedostatečný účinek a použití na obličej a krku, kde dlouhodobá intermitentní léčba lokálními kortikosteroidy nemusí být vhodná.

Dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi u pacientů po transplantaci následně po systémovém podávání inhibitorů kalcineurinu vedla ke zvýšení rizika vzniku lymfomů a kožních malignit. Systémová expozice je při lokálním použití pimekrolimu omezena. Lokální imunosupresivní účinek na kůži však nelze vyloučit.

V průběhu klinického vývoje a během používání přípravku v období po udělení rozhodnutí o registraci se v souvislosti s užíváním lokálního pimekrolimu objevily zprávy o výskytu malignit (včetně kožního T-buněčného lymfomu (CTCL) a karcinomu kůže). Zaznamenané malignity byly velmi rozmanitého původu a nacházely se na různých místech. Doba expozice pimekrolimu ve formě krému do stanovení diagnózy malignity byla také u všech případů rozdílná a nebylo tedy možné určit žádný konkrétní trend. CHMP se shodl na tom, že tyto kožní malignity mohou napodobovat atopickou dermatitidu a že jejich diagnóza může být obtížná. Po vyhodnocení dostupných údajů však CHMP dospěl k závěru, že nelze vyloučit možnou souvislost s použitím pimekrolimu.

CHMP také posoudil dostupné údaje z klinických a epidemiologických studií. Při současném stavu CHMP shledal, že z údajů z nahlášených epidemiologických studií nelze vyvodit závěry týkající se možného rizika malignit. Tyto údaje nejsou obecně průkazné a studie mají nedostatky, které omezují jejich interpretaci. Mezi hlavní důvody patří krátká doba expozice, příliš krátká doba sledování a metodologické nedostatky. Je nutné provést úpravy ve struktuře studií a rovněž je zapotřebí více času k tomu, aby mohlo být užívání pimekrolimu sledováno u více subjektů a po dostatečně dlouhou dobu.

Na základě posouzení údajů dostupných v současné době CHMP usoudil, že v otázce dlouhodobé bezpečnosti pimekrolimu je třeba podniknout další výzkum. Držitel rozhodnutí o registraci již zavedl plán sledování bezpečnosti s cílem dále vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost pimekrolimu, který zahrnuje mj. rejstřík pediatrických pacientů.

CHMP také vyjádřil obavy týkající se stupně použití lokálního pimekrolimu u dětí do 2 let (neschválená indikace), u kterých je imunitní systém stále ve vývoji. CHMP si proto vyžádal, aby držitel rozhodnutí o registraci přijal příslušná opatření pro zajištění toho, aby přípravek Elidel nebyl používán u této věkové skupiny.

Výbor také došel k závěru, že informace o přípravku by měly obsahovat varování týkající se možného rizika malignit a reflektovat použití jako přípravku druhé linie.

## ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor vzal v potaz řízení podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, týkající se léčivých přípravků obsahujících lokální pimekrolimus.
- Výbor usoudil, že pimekrolimus ve formě krému je účinný v léčbě mírné až středně těžké atopické dermatitidy, avšak dospěl k názoru, že terapeutické indikace by měly být omezeny na pacienty, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy buď nevhodná nebo není možná.
- Výbor potvrdil, že byly zaznamenány případy malignity (včetně karcinomu kůže a lymfomu) u pacientů léčených pimekrolimem ve formě krému. S ohledem na dostupné údaje (včetně preklinických, klinických a epidemiologických) výbor CHMP dospěl k závěru, že nelze vyloučit možnou souvislost s použitím pimekrolimu a že pro zajištění přijatelného dlouhodobého profilu bezpečnosti jsou tudíž zapotřebí další údaje.
- Výbor v důsledku toho posoudil poměr přínosu a rizik léčivých přípravků obsahujících pimekrolimus ve formě krému jako příznivý v „léčbě pacientů ve věku od dvou let s mírnou nebo středně těžkou atopickou dermatitidou, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy nevhodná nebo není možná. To může zahrnovat nesnášenlivost lokálních kortikosteroidů, jejich nedostatečný účinek a použití na obličeji a krku, kde dlouhodobá intermitentní léčba lokálními kortikosteroidy nemusí být vhodná.“ Výbor CHMP dále dospěl k rozhodnutí, že do souhrnů údajů o přípravcích a příslušných částí příbalových informací je třeba doplnit následující informace:
  - Léčba pimekrolimem ve formě krému by měla být zahájena pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s diagnostikou a léčbou atopické dermatitidy.
  - Léčba by měla být intermitentní a nikoli trvalá.
  - Vyjádření, ve kterém se zdůrazňuje, že pimekrolimus by neměl být aplikován na léze, které jsou považovány jako potenciálně maligní nebo premaligní.
  - Pimekrolimus ve formě krému by neměli užívat imunokompromitovaní dospělí nebo děti.
  - Vyjádření, že pimekrolimus ve formě krému by neměly užívat děti do 2 let.
  - Vyjádření uvádějící případy malignit hlášených v průběhu užívání přípravku v období po udělení rozhodnutí o registraci.

V důsledku toho výbor CHMP doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I s úpravami příslušných částí souhrnů údajů o přípravcích a příbalových informací, které jsou uvedeny v příloze III.

### **PŘÍLOHA III**

**Poznámka: Tato Příloha III (Souhrn údajů o přípravku, Označení na obalu a Příbalová informace) tvořila přílohu rozhodnutí Komise týkajícího se postupu podle článku 31 pro léčivé přípravky obsahující pimecrolimus.**

**V té době se jednalo o platné znění textu.**

**Poté, co Komise přijme rozhodnutí, provedou příslušné orgány členských států požadované úpravy v Příloze III. Proto se Příloha III nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.**

### **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

{(Smyslený) název}

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram krému obsahuje 10 mg léčivé látky pimecrolimusum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Krém

Bělavý, homogenní krém.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů ve věku 2 roky a starších s mírnou nebo středně závažnou formou atopické dermatitidy, u kterých je léčba lokálními kortikosteroidy buď nevhodná nebo není možná. Například:

- nesnášenlivost lokálních kortikosteroidů,
- nedostatečná účinnost lokálních kortikosteroidů,
- použití na obličej a krk, kde dlouhodobá intermitentní léčba lokálními kortikosteroidy může být nevhodná.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem {(Smyslený název)} mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy.

{(Smyslený název)} může být používán při krátkodobé léčbě příznaků a symptomů atopického ekzému a intermitentně při dlouhodobé léčbě, aby se zabránilo vzplanutí onemocnění.

Léčba přípravkem {(Smyslený název)} musí být zahájena co nejdříve po objevení se známek a symptomů atopické dermatitidy. {(Smyslený název)} by se měl aplikovat pouze na oblasti postižené atopickou dermatitidou. {(Smyslený název)} se má používat jen co nejkratší dobu během vzplanutí onemocnění. Pacienti nebo ošetřovatelé by měli přerušit používání přípravku {(Smyslený název)}, jakmile známky nebo symptomy odezní. Léčba má být intermitentní, krátkodobá, ale ne trvalá. {(Smyslený název)} se aplikuje dvakrát denně v tenké vrstvě na postiženou kůži.

Údaje z klinických studií dokládají intermitentní léčbu {(Smyslený název)} až 12 měsíců.

Pokud nedojde během 6 týdnů léčby ke zlepšení onemocnění, nebo v případě exacerbace onemocnění, musí být léčba {(Smyslený název)} ukončena. Diagnóza atopické dermatitidy se musí přehodnotit a je nutno zvážit jiné možnosti léčby.

### Dospělí

{(Smyslený název)} se aplikuje dvakrát denně v tenké vrstvě na postiženou kůži, do které se jemně a úplně vetře. Každá postižená oblast kůže by měla být léčena {(Smyslený název)} až do vyléčení. Potom může být léčba ukončena.

{Smyšlený název} se může aplikovat na všechny oblasti kůže, včetně hlavy, obličeje, krku a intertriginózních oblastí, s výjimkou sliznic. {Smyšlený název} nesmí být překrýván obvazem (viz bod 4.4 „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

Při dlouhodobé léčbě atopické dermatitidy (ekzému) musí být léčba zahájena co nejdříve po objevení se známek a symptomů onemocnění, aby se zabránilo vzplanutí onemocnění. {Smyšlený název} se používá dvakrát denně.

Emolencia mohou být aplikována bezprostředně po použití {Smyšlený název}.

#### **Děti**

Aplikace {Smyšlený název} u pacientů mladších než 2 roky se nedoporučuje, dokud nebudou k dispozici další údaje.

U dětí (2 – 11 let) a adolescentů (12 – 17 roků) je dávkování a způsob aplikace stejný jako u dospělých.

#### **Starší pacienti**

Atopická dermatitida (ekzém) byla jen vzácně pozorována u pacientů ve věku 65 let nebo starších. Klinické studie {Smyšlený název} nezahrnují v této věkové kategorii dostatečný počet pacientů, aby bylo možné stanovit, zda se jejich odpověď na léčbu liší od mladších pacientů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na pimekrolimus, jiné makrolaktamy nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku. Pomocné látky viz bod 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

{Smyšlený název} krém se nemá používat u pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem imunity nebo u pacientů léčených imunosupresivou.

Dlouhodobý účinek na lokální imunitní kožní odpověď a na výskyt malignit kůže není znám. {Smyšlený název} se nemá aplikovat na potenciálně maligní nebo premaligní kožní léze.

{Smyšlený název} se nemá aplikovat na oblasti kůže postižené kožní virovou infekcí (herpes simplex, plané neštovice).

Účinnost a bezpečnost {Smyšlený název} nebyla hodnocena u infikovaných atopických dermatitid. Před zahájením léčby {Smyšlený název} musí být infikované místo zbaveno infekce.

Protože pacienti s atopickou dermatitidou jsou náchylní k superficiální infekci kůže včetně herpetického ekzému (Kaposiho variceliformní erupce), může léčba {Smyšlený název} souviset se zvýšeným rizikem výskytu kožní virové infekce herpes simplex nebo herpetickým ekzémem (manifestujícím se rychlým šířením vesikulárních a erosivních lézí). V případě kožní virové infekce herpes simplex musí být léčba {Smyšlený název} přerušena, a to až do vyléčení virové infekce.

U pacientů se závažnou formou atopické dermatitidy se může během léčby {Smyšlený název} vyskytnout zvýšené riziko bakteriální infekce (impetiga).

Aplikace {Smyšlený název} může být příčinou mírné, přechodné reakce v místě aplikace, jako je pocit tepla nebo pálení. Pokud je reakce v místě aplikace závažná, je nutné posoudit riziko proti přínosu a léčba by měla být přehodnocena.

Při aplikaci je nutná pečlivost a opatrnost, aby se zabránilo kontaktu s okem nebo sliznicemi. Pokud se nedopatřením krém dostane do oka nebo na sliznice, je nutné ho dobře vytřít nebo vypláchnout vodou.

Lékaři by měli pacientům doporučit vhodnou ochranu proti slunečnímu záření, jako je minimalizace doby pobytu na slunci, používání krémů chránících proti UV paprskům a chránění pokožky vhodným oblečením (viz bod 4.5 „Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce“).

{Smyšlený název} obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, které mohou být příčinou kožních reakcí. {Smyšlený název} také obsahuje propylenglykol, který může být příčinou podráždění kůže.

{Smyšlený název} obsahuje léčivou látku pimekrolimus, inhibitor kalcineurinu. U transplantovaných pacientů souvisela dlouhodobá systémová expozice intenzivní imunosupresi po systémovém podávání inhibitoru kalcineurinu se zvýšeným rizikem vývoje lymfomů a kožních malignit.

U pacientů používajících pimekrolimus krém byly hlášeny případy výskytu malignit včetně kožních a dalších typů lymfomů a rakoviny kůže (viz bod 4.8). Nicméně se nezjistilo, že by pacienti s atopickou dermatitidou léčení {Smyšlený název} měli signifikantní systémové hladiny pimekrolimu.

### ***Skupiny s potenciálně vysokým rizikem systémové expozice***

{Smyšlený název} nebyl hodnocen u pacientů s Nethertonovým syndromem. Vzhledem k možnému zvýšení systémové absorpce pimekrolimu se {Smyšlený název} u pacientů s Nethertonovým syndromem nedoporučuje.

Bezpečnost {Smyšlený název} nebyla stanovena u pacientů trpících erythrodermií, a proto se použití tohoto léčivého přípravku u těchto pacientů nedoporučuje.

Používání {Smyšlený název} pod okluzivním obvazem nebylo studováno. Okluzivní obvazy se nedoporučují.

U pacientů s těžce zanícenou a/nebo poškozenou kůží mohou být vyšší systémové koncentrace.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Možnost interakcí mezi {Smyšlený název} a jinými léčivými přípravky nebyla systematicky studována. Pimekrolimus je výlučně metabolizován cytochromem CYP 450 3A4. Vzhledem k tomu, že je absorpce {Smyšlený název} minimální, je výskyt interakcí {Smyšlený název} se systémově podávanými léky nepravděpodobný (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Současné znalosti naznačují, že {Smyšlený název} může být užíván společně s antibiotiky, antihistaminiky a kortikosteroidy (perorálními, nasálními, inhalačními).

Na základě minimálního rozsahu absorpce, je potenciální výskyt systémové reakce po vakcinaci nepravděpodobný, ačkoliv tato interakce nebyla studována. Proto se u pacientů s rozsáhlým onemocněním doporučuje očkovat v mezidobí, kdy není {Smyšlený název} aplikován.

Také nejsou zkušenosti se souběžnou aplikací imunosupresivní léčby aplikovanou při atopickém ekzému, jako je UVB, UVA, PUVA, azathioprin a cyklosporin A.

U zvířat nebyl pozorován fotokarcinogenní potenciál {Smyšlený název} (viz bod 5.3 „Předklinické údaje o bezpečnosti“). Vzhledem k tomu, že není známa relevance pro člověka, mělo by se během léčby {Smyšlený název} zabránit excesivnímu vystavení kůže ultrafialovému světlu, včetně solárií, léčbě pomocí PUVA nebo UVB.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Pro užití {Smyšlený název} u těhotných žen není dosud dostatek údajů. U zvířat dermální aplikace neovlivnila negativně průběh březosti zvířat, nebylo zjištěno poškození embryonálního vývoje plodu, ani nebyl zjištěn negativní vliv na průběh porodu a postnatálního vývoje mláďat. Po perorálním podání

zvířatům byla zjištěna reprodukční toxicita (viz bod 5.3 „Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti“). Na základě minimální resorpce účinné látky, pimekrolimu, po lokální aplikaci {Smyšlený název} na kůži (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti) je potenciální riziko v lidské populaci považováno za omezené. Přesto {Smyšlený název} nesmí být podáván během těhotenství.

### **Kojení**

Experimentální studie o vylučování pimekrolimu do mléka zvířat, po lokální aplikaci {Smyšlený název}, nebyly provedeny a používání {Smyšlený název} u kojících žen nebylo studováno. Není známo, zda je pimekrolimus po lokální aplikaci vylučován do mateřského mléka.

Avšak na základě toho, že je po lokální aplikaci {Smyšlený název} pimekrolimus absorbován v minimálním rozsahu (viz bod 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“), je riziko pro lidi považováno za minimální. Opatrnost musí být zvýšena, pokud je {Smyšlený název} aplikován kojícím matkám.

Kojící matky mohou používat {Smyšlený název}, ale nesmí ho aplikovat na prsa, aby se zabránilo jeho nechtěnému perorálním příjmu kojencem.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

{Smyšlený název} nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě aplikace, hlášené u 19 % pacientů léčených přípravkem {Smyšlený název} a u 16 % pacientů, kteří byli v kontrolní skupině. Tyto reakce se obecně vyskytují krátce po zahájení léčby; byly mírné až středně závažné a trvaly jen krátce.

*Frekvence výskytu nežádoucích účinků byla následující: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10.000$ , včetně jednotlivých hlášených případů).*

- Velmi časté: pálení v místě aplikace.
- Časté: reakce v místě aplikace (podráždění, svědění nebo zarudnutí), infekce kůže (folikulitida).
- Méně časté: furunkly, impetigo, herpes zoster, herpes simplex, dermatitida herpes simplex (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, kožní papilom, rash v místě aplikace, bolestivost, parestezie, desquamace, suchost kůže, zduření (otok) kůže, zhoršení onemocnění.
- Vzácné: nesnášenlivost alkoholu (ve většině případů zčervenání, vyrážka, pálení, svědění nebo otoky, které se objevily krátce po požití alkoholu), kožní alergické reakce (např. dermatitida, kopřivka).

Postmarketingové studie: Byly hlášeny případy malignit včetně kožních a dalších typů lymfomů a rakoviny kůže u pacientů používajících pimekrolimus krém (viz bod 4.4).

### **4.9 Předávkování**

S předávkováním {Smyšlený název} nejsou dosud žádné zkušenosti.

Nebyly hlášeny žádné případy náhodného pozření léku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná dermatologika; ATC kód: D 11AX15

## Předklinické farmakologické hodnocení

Pimekrolimus je lipofilní protizánětlivý derivát ascomycinového makrolaktamu, je selektivním inhibítozem produkce a uvolnění pro-zánětlivých cytokinů.

Pimekrolimus se váže s vysokou afinitou na macrophilin-12 a inhibuje kalcium dependentní fosfatázu, kalcineurin. Výsledkem je blokáda syntézy zánětlivých cytokinů v T buňkách.

Po lokální a systémové aplikaci má pimekrolimus vysokou protizánětlivou aktivitu na zvířecích modelech kožních zánětů. V modelu morčecí alergické kontaktní dermatitidy je pimekrolimus po lokální aplikaci stejně účinný jako silně účinné kortikosteroidy. Na rozdíl od kortikosteroidů nepůsobí pimekrolimus atrofii kůže morčat a neovlivňuje Langerhansovy buňky kůže myši.

Pimekrolimus nezhoršuje primární imunitní odpověď ani neovlivňuje lymfatické uzliny u myši alergické kontaktní dermatitidy. Lokální penetrace pimekrolimu do kůže je podobná jako u kortikoidů, ale proniká mnohem méně přes lidskou kůži než kortikosteroidy, což ukazuje na nízký potenciál pimekrolimu pro systémovou absorpci.

Souhrnně má pimekrolimus selektivní kožní profil účinku odlišný od kortikosteroidů.

## Klinické údaje

Profil účinnosti a bezpečnosti {Smyslený název} byl hodnocen u více než 2.000 pacientů včetně kojenců ( $\geq 3$  měsíců), dětí, mladistvých a dospělých zahrnutých do II. a III. fáze studie. Více než 1.500 těchto pacientů bylo léčeno {Smyslený název} a více než 500 bylo zahrnuto do kontrolní skupiny a byli léčeni buď vehikulem {Smyslený název} nebo dostávali kortikosteroidy.

## Krátkodobá (akutní) léčba

*Děti a adolescenti:* Byly provedeny dvě 6týdenní klinické studie srovnávané s vehikulem, kterých se zúčastnilo 403 dětských pacientů ve věku od 2 do 17 roků. Pacientům byl dvakrát denně aplikován {Smyslený název}. Údaje získané v obou studiích byly sloučeny.

*U kojenců a batolat* byla provedena obdobná 6týdenní studie u 186 pacientů ve věku 3 až 23 měsíců.

Výsledky účinnosti těchto tří 6týdenních studií s konečným výsledkem léčby (endpointem) jsou uvedeny v tabulce:

End-point	Kriterium	Děti a mladiství			Kojenci a batolata		
		{Smyslený název} (N=267)	Vehicle (N=136)	p-value	{Smyslený název} (N=123)	Vehicle (N=63)	p-value
IGA*	Čistý, téměř čistý <sup>1</sup>	34,8 %	18,4 %	<0,001	54,5 %	23,8 %	<0,001
IGA*	Zlepšení <sup>2</sup>	59,9 %	33 %	ND	68 %	40 %	ND
Svědění	Bez nebo mírný	56,6 %	33,8 %	<0,001	72,4 %	33,3 %	<0,001
EASI°	Celé tělo (průměr % změn) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°	Hlava/krk (průměr.% změn) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\* Celkové zhodnocení zkoušejícím  
° Eczema Area Severity Index (EASI): průměr v % klinických příznaků (erytém, infiltrace, exkoriace, lichenifikace) a plocha postižení tělesného povrchu  
<sup>1</sup> : p-hodnota založená na CMH testu stanoveného centrem  
<sup>2</sup> Zlepšení = menší zlepšení než IGA, ale lepší než při zahájení léčby  
<sup>3</sup> : p-hodnota založená na ANCOVA modelu EASI 43. den endpointu, s centrem a léčbou jako faktory a zahájení léčby (den 1) EASI kovariance

Významné zlepšení svědění kůže bylo pozorováno během prvního týdne léčby u 44 % dětí a adolescentů a u 70 % kojenců a batolat.



*Dospělí:* Při krátkodobé léčbě (3 týdny) byl {Smyslený název} u pacientů se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou méně účinný než 0,1% betamethason-17-valerát.

### **Dlouhodobá léčba**

Ve dvou dvojitě-slepých studiích s dlouhodobě léčenou atopickou dermatitidou, kterých se zúčastnilo 713 dětí a adolescentů (2-17 let), 251 kojenců a batolat (3-23 měsíců), byl {Smyslený název} hodnocen jako základní léčba.

{Smyslený název} byl aplikován již při prvních příznacích svědění nebo zarudnutí, aby se zabránilo vzplanutí atopické dermatitidy. Pouze v případě vzplanutí závažného onemocnění, kdy se nepodařilo atopickou dermatitidu zvládnout {Smyslený název} byla zahájena léčba středně silně účinnými, lokálními kortikosteroidy. V okamžiku zahájení aplikace kortikosteroidů k léčbě vzplanutí onemocnění byla léčba {Smyslený název} ukončena. Pro udržení zaslepení studie dostávala kontrolní skupina vehikulum, použité v {Smyslený název}.

V obou studiích bylo pozorováno významné snížení incidence výskytu vzplanutí onemocnění ( $p < 0,001$ ) ve prospěch {Smyslený název}; léčba {Smyslený název} ukázala lepší účinnost i ve všech druhotných hodnoceních (Eczema Area Severity Index, IGA, subjektivní hodnocení); pruritus byl zlepšen během prvního týdne léčby. Více pacientů léčených {Smyslený název} ukončilo léčbu za 6 měsíců [děti (61 % {Smyslený název} vs 34 % kontrolní skupiny), kojenci a batolata (70 % {Smyslený název} vs 33 % kontrolní skupiny)] a za 12 měsíců [děti (51 % {Smyslený název} vs 28 % kontrolní skupina), kojenci a batolata (57 % {Smyslený název} vs 28 % kontrolní skupina)], aniž by došlo ke vzplanutí onemocnění.

{Smyslený název} měl šetřící účinek na užívání lokálních kortikosteroidů: více pacientů léčených {Smyslený název} neužívalo kortikosteroidy 12 měsíců [děti (57 % {Smyslený název} vs 32 % kontrolní skupina), kojenci a batolata (64 % {Smyslený název} vs 35 % kontrolní skupina)]. Účinnost {Smyslený název} přetrvávala delší dobu.

U 192 dospělých pacientů se středně závažnou a závažnou atopickou dermatitidou byla provedena 6měsíční randomizovaná, dvojitě slepá, s paralelními skupinami, vehikulem kontrolovaná studie podobného uspořádání. Léčba lokálními kortikosteroidy byla použita  $14,2 \pm 24,2$  % dnů z 24týdenní léčby ve skupině {Smyslený název} a  $37,2 \pm 34,6$  % z dnů v kontrolní skupině ( $p < 0,001$ ). Celkem u 50 % pacientů léčených {Smyslený název} nebylo pozorováno žádné vzplanutí onemocnění ve srovnání s 24 % pacientů zařazených do kontrolní skupiny.

Jednoroční dvojitě slepá studie u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou formou atopické dermatitidy byla provedena {Smyslený název} ve srovnání s 0,1% triamcinolon acetonid krémem (na trupu a končetinách) plus 1% krémem hydrokortison acetátu (na obličeji, krku a intertriginózních místech). Jak {Smyslený název}, tak i lokální kortikosteroidy byly používány bez omezení. Polovina pacientů v kontrolní skupině dostávala kortikosteroidy po více než 95 % dnů studie. {Smyslený název} byl méně účinný než 0,1% krém triamcinolon acetonidu (na trupu a končetinách) plus 1% krém hydrokortison acetátu (na obličeji, krku a intertriginózních místech) v dlouhodobé léčbě (52 týdnů) dospělých se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou.

Dlouhodobé klinické studie trvaly 1 rok. Klinické údaje mimo jeden rok léčby nejsou.

Častější aplikace než aplikace dvakrát denně nebyly studovány.

### **Zvláštní studie**

Studie snášenlivosti prokázaly, že {Smyslený název} nemá kontaktní senzibilizující, fototoxický nebo fotosenzibilizující potenciál, nebylo ani prokázáno žádné kumulativní podráždění.

Atrofogenní potenciál {Smyslený název} u lidí byl testován ve srovnání se středně a vysoce lokálně účinnými lokálními steroidy (betamethason-17-valerát 1% krém; triamcinolon acetonid 0,1% krém) a vehikulem u šestnácti zdravých dobrovolníků, kteří byli léčeni po dobu 4 týdnů. Oba lokálně

aplikované kortikosteroidy vyvolaly významné zeslabení kůže, měřené echograficky, ve srovnání {Smyslený název} a vehikulem, které nezpůsobily zeslabení pokožky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Údaje získané na zvířecích modelech.

U miniprasat byla po jednorázové dermální dávce (po 22hodinové aplikaci za semi-okluzních podmínek) biologická dostupnost 0,03 %. Množství účinné látky zůstávalo v místě aplikace na kůži (téměř exklusivní nezměněný pimekrolimus) v zásadě konstantní po dobu 10 dnů.

### Údaje získané u lidí

#### Absorpce u dospělých

Systémová expozice k pimekrolimu byla studována u 12 dospělých pacientů s atopickou dermatitidou, kteří byli léčeni {Smyslený název} 2krát denně po dobu 3 týdnů. Postižená oblast povrchu těla (BSA) byla v rozsahu 15 až 59 %. Koncentrace pimekrolimu v krvi byly v 77,5 % nižší než 0,5 ng/ml a 99,8 % všech vzorků byla nižší než 1 ng/ml. Nejvyšší koncentrace pimekrolimu naměřená u jednoho pacienta byla 1,4 ng/ml.

U 40 dospělých pacientů léčených po dobu 1 roku {Smyslený název}, kteří měli při zahájení léčby postižení povrchu těla 14-62 % BSA, byla u 98 % koncentrace pimekrolimu v krvi konstantně nízká 0,5 ng/ml. Maximální koncentrace v krvi 0,8 ng/ml byla naměřena u 2 pacientů v 6. týdnu léčby. Po 12 měsících léčby nedošlo ke zvýšení koncentrace v krvi u žádného z pacientů. U 8 pacientů s AD (atopickou dermatitidou), u kterých mohly být kvantifikovány hladiny AUC, se hodnoty AUC<sub>(0-12 h)</sub> pohybovaly od 2,5 do 11,4 ng/h/ml.

#### Absorpce u dětí

Systémová expozice pimekrolimu byla studována u 58 dětí ve věku od 3 měsíců do 14 let věku. Postižení tělesného povrchu (BSA) bylo 10 až 92 %. Tyto děti byly léčeny 2krát denně {Smyslený název} po dobu 3 týdnů a 5 z nich bylo léčeno po dobu 1 roku.

Koncentrace pimekrolimu v krvi byly konstantně nízké bez ohledu na rozsah léčených lézí nebo délku léčby. Koncentrace v krvi byly podobné koncentracím u dospělých pacientů. Okolo 60 % koncentrací pimekrolimu v krvi byly pod hodnotou 0,5 ng/ml a u 97 % všech vzorků byly pod úrovní 2 ng/ml. U 2 pacientů ve věku 8 měsíců až 14 let byly nejvyšší naměřené koncentrace 2,0 ng/ml.

U kojenců a batolat (3 až 23 měsíců) byla nejvyšší koncentrace 2,6 ng/ml naměřena pouze u jednoho pacienta. U 5 dětí, které byly léčeny po dobu 1 roku, byly koncentrace v krvi stabilně nízké a nejvyšší koncentrace 1,94 ng/ml byla naměřena pouze u jednoho pacienta. U těchto 5 pacientů nebylo zjištěno zvýšení koncentrace v krvi u žádného z pacientů po celou dobu léčby (12 měsíců).

U 8 dětských pacientů ve věku 2 až 14 let se hodnoty AUC<sub>(0-12 h)</sub> pohybovaly v rozmezí 5,4 až 18,8 ng/h/ml. Rozmezí hodnot AUC nalezené u pacientů s rozsahem postižení <40 % BSA při zahájení léčby byly srovnatelné s hodnotami získanými od pacientů s rozsahem postižením ≥40 % BSA.

V klinicko-farmakologických studiích bylo léčeno maximálně 92 % tělesného povrchu a ve III. fázi studie byla plocha až do 100 %.

#### Distribuce, metabolismus a vylučování

V závislosti na kožní selektivitě byly po lokální aplikaci hladiny pimekrolimu v krvi velmi nízké. Z tohoto důvodu nemohl být metabolismus pimekrolimu stanoven po lokální aplikaci.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného pimekrolimu zdravým dobrovolníkům byl hlavní, v krvi detekovaná komponentou, nezměněný pimekrolimus. Vedle toho byl v krvi přítomen i malý počet metabolitů střední polariry, produkty O-demetylace a oxygenace.

Radioaktivita značené účinné látky byla převážně vyloučena stolicí (78,4 %) a pouze malá část (2,5 %) byla nalezena v moči. Průměrná hodnota recovery radioaktivity byla 80,9 %. Výchozí látka nebyla detekována močí a ve stolici byl pimekrolimus nalezen v nezměněné formě v množství menším než 1 %.

Metabolismus léku nebyl při in vitro sledování nalezen v lidské kůži.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Konvenční studie toxicity po opakovaném perorálním podání, reprodukční toxicity a karcinogenity v expozici dostatečně převyšující dávky u lidí vyvolaly účinky, které mají zanedbatelný význam pro kliniku. Pimekrolimus neměl genotoxický, antigenní, fototoxický, fotoalergický ani fotokarcinogenní potenciál. Výsledky embryo/fetálních vývojových studií u potkanů a králíků a studie karcinogenity u myši byly po dermální aplikaci negativní.

Účinky na reprodukční orgány a alteraci funkcí sexuálních hormonů byly pozorovány u samců a samic potkanů při studiu toxicity po opakovaném perorálním podání dávek 10 nebo 40 mg/kg/den (= 20 až 60násobek maximální dávky u lidí při dermální aplikaci). Toto se odrazilo v nálezech ze studií fertility. „No Adverse Effect Level (NOAEL) – žádný nežádoucí účinek nebyl pozorován na fertilitu samic po dávce 10 mg/kg/den (20násobek maximální expozice pro člověka po dermální aplikaci). Při studiu embryotoxicity u králíků po perorálním podání byl pozorován zvýšený počet resorpcí při dávce 20 mg/kg/den, který souvisel s toxicitou pro matku (= 7násobek maximální expozice pro člověka po dermální aplikaci); průměrný počet živých plodů nebyl ovlivněn.

Ve 39týdenní studii toxicity u opic po perorálním podávání byl u všech dávek pozorován zvýšený výskyt lymfomů, a to v závislosti na dávce. U několika zvířat byly po vysazení léku pozorovány známky uzdravení a/nebo alespoň parciální reverzibility onemocnění. Absence možnosti stanovení NOAEL vylučuje možnost stanovení bezpečnostní hranice mezi ještě nekancerogenní koncentrací léčiva u opic a expozicí u lidí. Systémová expozice při hladině LOAEL 15 mg/kg/den byla 31krát vyšší než nejvyšší dosažená expozice pozorovaná u člověka (pediatrických pacientů). Vzhledem k tomu, že u člověka není potenciál pro lokální imunosupresi při dlouhodobém používání pimekrolimu krému znám, nelze riziko pro člověka zcela vyloučit.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Triacylglyceroly střední nasycené  
Oleylalkohol  
Propylenglykol  
Stearylalkohol  
Cetylalkohol  
Směs mono a diacylglycerolů  
Natrium-cetylstearyl-sulfát  
Benzylalkohol  
Kyselina citronová  
Hydroxid sodný  
Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky. Po prvním otevření: 12 měsíců.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před zmrznutím.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Hliníková tuba potažená na vnitřní straně epoxydovým lakem, polypropylenový, šroubovací uzávěr, krabička.

Tuba o velikosti: 15, 30, a 100 g.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplní se národní údaje]

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[Doplní se národní údaje]

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se národní údaje]

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<< Datum revize >>

## **OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

{DRUH/TYP}

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<{(Smyšlený) 1% krém

<{(Smyšlený) název a související názvy (viz Příloha I) síla léková forma}>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]>

Pimecrolimusum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 g krému obsahuje 10 mg pimecrolimusum.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Triacylglyceroly střední nasycené, oleylalkohol, propylenglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono a diacylglyceroly, natrium-cetylstearyl-sulfát, benzylalkohol, kyselina citronová, hydroxid sodný, čištěná voda

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH

Krém

Tuba o obsahu <15>, <30>, <60> a <100> gramů. [doplní se národní údaje]

### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Kožní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[doplň se národní údaje]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

[doplň se národní údaje]

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

Aplikujte v tenké vrstvě {Smyslený název} na celý povrch kůže postižené oblasti.

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**



## MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

<{(Smyšlený) 1% krém  
Pimecrolimusum

Kožní podání

### 2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 3. POUŽITELNOST

Použitelné do: MM/RRRR

### 4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

### 5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

Tuba o obsahu <15>, <30>, <60> a <100> gramů. [doplň se národní údaje]

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

### 7. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

### 8. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

### 9. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[doplň se národní údaje]

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

### {Smyšlený název} 1% krém

<{(Smyšlený) název a související názvy (viz Příloha I) síla léková forma}>  
<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]>

{pimecrolimusum}

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.

#### **V příbalové informaci naleznete:**

1. Co je {Smyšlený název} krém a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete {Smyšlený název} krém používat
3. Jak se {Smyšlený název} krém používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek {Smyšlený název} krém uchovávat
6. Další informace

### **1. CO JE {SMYŠLENÝ NÁZEV} KRÉM A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

{Smyšlený název} krém je bělavý, neparfémovaný, nebarvící a snadno roztíratelný krém obsahující 1 váhové % pimecrolimusu. Přípravek neobsahuje žádné kortikosteroidy.

{Smyšlený název} krém je lék speciálně určený k léčbě zánětlivého onemocnění kůže nazývaného atopická dermatitida (ekzém). Působí na ty buňky kůže, které způsobují zánět a charakteristické zarudnutí a svědění ekzému.

{Smyšlený název} krém je dostupný v tubách 15 g, 30 g 60 g a 100 g.

Krém se používá k léčbě známek a příznaků mírné nebo středně závažné formy ekzému (např. zarudnutí a svědění) u dětí (ve věku 2 roky a starších), dospívajících a dospělých. Pokud se používá k léčbě časných známek a příznaků, zabrání se tím progresi k závažnému onemocnění.

{Smyšlený název} krém se používá pouze, jestliže jiné předepsané léky nebo emoliencia nebyly účinné, nebo jestliže Váš lékař doporučí, že jiné léky na předpis nemáte používat.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE {SMYŠLENÝ NÁZEV} KRÉM POUŽÍVAT**

Dodržujte pečlivě rady a doporučení svého lékaře.

Před použitím {Smyšlený název} krému si přečtěte následující informace.

#### **Nepoužívejte {Smyšlený název} krém**

- Pokud jste přecitlivělý/á (alergický/á) na pimecrolimus nebo jakoukoliv jinou pomocnou látku {Smyšlený název} krému.
- Jestliže máte oslabený imunitní systém (jste-li imunokomprimovaný/á).

### **Zvláštní opatření při použití {Smyšlený název} krému je zapotřebí**

{Smyšlený název} krém není schválen pro použití u dětí mladších než 2 roky. Proto se nemá u této skupiny pacientů používat. Prosím poradte se se svým lékařem.

{Smyšlený název} krém je určen pouze na atopickou dermatitidu. Nepoužívejte jej na jiné kožní problémy.

{Smyšlený název} krém je pouze na vnější použití. Nepoužívejte jej do nosu, očí ani do úst. Pokud se Vám nedopatřením dostane krém do těchto míst, je nutné krém důkladně vytřít a/nebo vypláchnout čistou vodou. Dejte pozor, abyste jej nepokl/a nebo nedopatřením nepřenesla do úst, když jej např. aplikujete na ruce.

Nenanášejte krém na místa kůže postižené kožní virovou infekcí (herpes simplex) nebo na plané neštovice.

Pokud budete mít nějakou kožní infekci, lékař Vás požádá, abyste používal/a odpovídající léky k léčbě infekce. Jestliže se infekce vyléčí, léčba {Smyšlený název} krémem může být opět zahájena. Informujte svého lékaře, jestliže se během léčby {Smyšlený název} u Vás vyskytne kožní infekce. Lékař Vás vyzve k přerušení používání {Smyšlený název}, dokud infekce nebude náležitě upravena.

{Smyšlený název} se může spojovat se zvýšeným rizikem těžké kožní infekce herpes simplex (eczema herpeticum). Proto pokud objevíte bolestivé puchýřky kdekoli na těle, okamžitě to oznamte svému lékaři. Léčba {Smyšlený název} musí být přerušena, dokud nebude infekce vyléčena.

{Smyšlený název} může vyvolat reakce v místě aplikace jako např. pocit tepla a/nebo pálení. Tyto reakce jsou obvykle mírné a trvají pouze krátkou dobu. Okamžitě informujte lékaře, pokud máte závažnou reakci na {Smyšlený název}.

Jestliže používáte {Smyšlený název}, nepřekrývejte léčenou kůži obvazem, látkou ani obalem. Nicméně můžete nosit běžné oblečení.

Vyvarujte se nadměrnému vystavení slunečnímu záření, umělému horskému slunci a soláriím během léčby {Smyšlený název}. Jestliže jste venku po nanesení {Smyšlený název}, noste volné vhodné oblečení, používejte vhodné opalovací krémy a minimalizujte dobu strávenou na slunci.

Jestliže trpíte erytdermií (zčervenání téměř celého těla) nebo kožním onemocněním zvaným Nethertonův syndrom, promluvte si s Vaším lékařem dříve, než začnete používat {Smyšlený název}.

Rovněž si pohovořte se svým lékařem dříve, než začnete používat {Smyšlený název}, jestliže máte jakékoli kožní malignity (nádory) nebo jestliže máte z jakéhokoliv důvodu oslabený imunitní systém (imunokomprimovaný).

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná, nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná, poradte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat {Smyšlený název}. Jestliže jste těhotná, {Smyšlený název} nepoužívejte.

Pokud kojíte, informujte o tom svého lékaře dříve, než začnete používat {Smyšlený název} nebo jakýkoli jiný lék. Není známo, zdali léčivá látka v {Smyšlený název} přechází do mateřského mléka po aplikaci na kůži. Nepoužívejte {Smyšlený název} na prsa, jestliže kojíte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není známo, že by {Smyšlený název} ovlivňoval schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

### **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Jestliže trpíte rozsáhlým ekzémem, je třeba před jakýmkoliv očkováním přerušit léčbu {Smyslený název}. Váš lékař Vám vysvětlí, jestli je toto u Vás nutné.

{Smyslený název} se nesmí používat ve stejné době s léčbou ultrafialovým zářením (např. UVA, PUVA, UVB) nebo s léky pro systémovou imunosupresi (např. azathioprin nebo cyclosporin).

Je nepravděpodobné, že by se objevily interakce s jinými léky, které užíváte.

### **3. JAK SE {SMYŠLENÝ NÁZEV} KRÉM POUŽÍVÁ**

Vždy používejte {Smyslený název} přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

{Smyslený název} můžete nanášet na všechny oblasti kůže včetně kůže hlavy, obličeje, krku a i záhybů kůže.

Krém aplikujte následovně:

- Umyjte a osušte si ruce.
- Otevřete tubu (při prvním použití bude nutné prorazit uzávěr tuby hrotem na vrcholu víčka).
- Vytlačte krém na prsty ruky.
- Naneste tenkou vrstvu {Smyslený název} na celý povrch postižené kůže.
- Naneste pouze na místa postižená ekzémem.
- Jemně a úplně vetřete.
- Tubu uzavřete víčkem.

Krém nanášejte na postiženou oblast dvakrát denně, např. jednou ráno a jednou večer. Pleťové mléko (změkčovadlo, emolience) může být aplikováno okamžitě po nanesení {Smyslený název}. Jestliže používáte změkčovadla, měla by být nanášena až po {Smyslený název}.

Přímo po aplikaci {Smyslený název} se nekoupejte, nesprchujte ani nechoďte plavat. Krém by se tak mohl smýt.

#### **Jak dlouho můžete používat {Smyslený název}**

Dlouhodobá léčba musí být intermitentní (přerušovaná) a ne trvalá. Přestaňte {Smyslený název} používat, jakmile příznaky ekzému zmizí.

Pokračujte v používání krému tak dlouho, jak Vám lékař doporučil.

Přerušete léčbu a poraďte se s lékařem, jestliže po 6 týdnech nedojde ke zlepšení, nebo pokud se Vám ekzém zhorší.

Při dlouhodobé léčbě ekzému začněte {Smyslený název} užívat, jakmile zjistíte známky a příznaky onemocnění. Tímto je možné zabránit rozvoji závažného vzplanutí choroby. Pokud se známky a příznaky znovu objeví, léčbu opakujte.

#### **Jestliže jste použil/a více {Smyslený název}, než jste měl/a**

Jestliže jste aplikoval/a na kůži více krému, než jste potřeboval/a, pouze jej setřete.

#### **Jestliže jste zapomněl/a použít {Smyslený název}**

Jestliže jste zapomněl/a použít {Smyslený název}, naneste jej, jakmile je to možné a dále pokračujte v normálním dávkovacím režimu.

#### **Pokud náhodně spolknete nějaký {Smyslený název}**

Pokud Vy nebo někdo jiný náhodně polknete {Smyslený název}, ihned o tom informujte svého lékaře.

#### 4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i {Smyslený název} nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Mezi nejčastější nežádoucí účinky {Smyslený název} patří reakce (např. dyskomfort) v místě aplikace. Takové reakce jsou obvykle mírné/středně závažné, objevují se na začátku léčby a trvají pouze krátkou dobu.

**Velmi časté nežádoucí účinky, hlášené u více než 1 z 10 pacientů včetně:**

Pocit tepla a/nebo pálení v místě aplikace.

**Časté nežádoucí účinky, hlášené mezi 1 z 10 až 1 ze 100 pacientů včetně:**

Podráždění, svědění a zarudnutí kůže v místě aplikace. Kožní infekce (např. folikulitida).

**Méně časté nežádoucí účinky, hlášené mezi 1 z 100 až 1 z 1.000 pacientů včetně:**

Kožní infekce, jako je impetigo (kožní bakteriální infekce), herpes simplex (opar), herpes zoster (pásový opar), kožní herpes simplex (eczema herpeticum), molluscum contagiosum (virové kožní onemocnění), bradavice a furunkly (hnisavý zánět vlasových váčků). Reakce v místě aplikace, jako je vyrážka, bolestivost, pocity píchání, lehké olupování kůže, suchá nebo zduřelá kůže a zhoršení projevu ekzému.

**Vzácné nežádoucí účinky, hlášené mezi 1 z 1.000 až 1 z 10.000 pacientů včetně:**

Zrudnutí, vyrážka, pálení, svědění nebo otok krátce po požití alkoholu. Alergické kožní reakce (např. otok, svědění nebo zčervenání).

Vzácně byly hlášeny případy malignity včetně lymfomů a rakoviny kůže u pacientů, kteří používali {Smyslený název}. Souvislost s léčbou {Smyslený název} nicméně nebyla na základě dostupných informací ani potvrzena ani vyvrácena.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

#### 5. JAK {SMYŠLENÝ NÁZEV} UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní balení.

Po použití tubu pevně uzavřete.

{Smyslený název} nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a tubě.

Po prvním otevření spotřebujte obsah tuby do 12 měsíců. Může Vám pomoci, jestliže si poznamenáte na místě určeném na krabičce datum otevíření tuby.

#### 6. DALŠÍ INFORMACE

Jestli máte jakékoli otázky nebo si nejste s čímkoli, co se týká tohoto léčivého přípravku jist/á, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Datum poslední revize:

<Smyslený název> krém:

**Co {Smyslený název} krém obsahuje**

Léčivou látkou {Smyslený název} krému je pimecrolimusum.

Pomocné látky {Smyslený název} krému jsou: Triacylglyceroly střední nasycené, oleylalkohol, propylenglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, směs mono a diacylglycerolů, natrium-cetylstearyl-sulfát, benzylalkohol, kyselina citronová, hydroxid sodný, čištěná voda.

**Jak {Smyslený název} vypadá a co obsahuje balení**

[doplní se národní údaje]

**Držitel rozhodnutí o registraci / Výrobce**

[doplní se národní údaje]

**<Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy: >**

<název členského státu> <název léčivého přípravku>

<název členského státu> <název léčivého přípravku>

<[viz Příloha I- doplní se národní údaje]>

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena {MM/RRRR}.**

**PŘÍLOHA IV**  
**PODMÍNKY UDĚLENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**



Příslušné národní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

## **1. Komunikační plán**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli zavést komplexní komunikační plán nepropagačního charakteru, jehož cílem bude informovat lékaře i pacienty o správném užívání pimekrolimu podle schválené indikace, poskytnout pokyny týkající se vhodné doby pro zahájení a ukončení léčby a způsobů podávání krému s ohledem na rozsah onemocnění a dále zabránit používání přípravku mimo schválené indikace (s ohledem na věkové skupiny a neschválené vysoce rizikové skupiny).

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytnou referenčnímu členskému státu (RMS) jako součást plánu řízení rizik konečné kopie vzdělávacích materiálů pro lékaře a pacienty před jejich distribucí.

Příslušným zdravotnickým pracovníkům by měl být 3. dubna 2006 odeslán informační dopis.

## **2. Studie hodnotící lymfom**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli v roce 2009 znovu provést studii hodnotící lymfom a nahlásit její výsledky RMS.

## **3. Studie rejstříků (C2311)**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli každých šest měsíců RMS předkládat aktualizace v rámci desetileté prospektivní observační kohortní studie hodnotící rizika výskytu systémové rakoviny u pediatrických pacientů.

## **4. Studie C2308**

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytnou opakovanou analýzu údajů této případové-kontrolní studie s cílem odhadnout míru rizika výskytu nemelanomové rakoviny kůže. Časové lhůty budou záviset na rozsahu opakované analýzy, který bude určen ve spolupráci s RMS.

## **5. Farmakologické / mechanistické studie**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli v rámci plánu řízení rizik hlásit výsledky všech plánovaných mechanistických studií. Na základě těchto výsledků by měla být s RMS znovu projednána nutnost provedení dalších studií.

## **6. Nezávislá komise**

Držitelé rozhodnutí o registraci zřídí nezávislou komisi pro bezpečnost (Data Safety Monitoring Board, DSMB) pro hodnocení bezpečnosti pimekrolimu, které bude prováděno každých 6 měsíců na základě všech dostupných údajů o bezpečnosti z klinických studií, farmakoepidemiologických dat a údajů ze sledování během období po udělení rozhodnutí o registraci. DSMB bude sestávat z nezávislých lékařů s odbornými znalostmi v oboru dermatologie, pediatrie, imunologie, epidemiologie a onkologie. Tato komise se bude scházet dvakrát ročně a bude vyhodnocovat všechny údaje o bezpečnosti pimekrolimu získané z klinických studií, farmakoepidemiologie a sledování během období po udělení rozhodnutí o registraci. DSMB bude každých 6 měsíců vydávat odbornou zprávu, kterou bude zasílat všem příslušným národním orgánům v Evropské unii a která bude součástí PSUR (pravidelné zprávy o bezpečnosti přípravku). První zpráva bude vyhotovena v roce 2007 a tento požadavek bude pravidelně přehodnocován.

## **7. Stav pacientů s HIV, HTLV-1 pro T-buněčné lymfomy a EVB pro B-buněčné lymfomy**

Při hlášení jednotlivých nádorů regulačním orgánům a v pravidelných PSUR uvedou držitelé rozhodnutí o registraci, budou-li k dispozici, údaje o stavu imunitního systému a sérologické údaje.

## **8. PSUR**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli dále předkládat pravidelné zprávy o bezpečnosti přípravku (PSUR) každých 6 měsíců. Tento požadavek bude pravidelně přehodnocován.

Případy nádorů a pásového oparu (herpes zoster) by měly být přezkoumávány a v PSUR by měly být uváděny pravidelné aktualizace.

## **9. Plán řízení rizik**

V souladu se směrnicí pro systémy řízení rizik u humánních léčivých přípravků (Guideline on risk management systems for medicinal products for human use, EMEA/CHMP/96268/2005) by držitelé rozhodnutí o registraci měli poskytnout RMS úplný plán řízení rizik.

## **10. Porovnání použití pimekrolimu v Evropské unii a ve Spojených státech**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli vysvětlit jasné rozdíly v použití pimekrolimu ve Spojených státech a v Evropské unii.

## **11. Posouzení použití mimo schválené indikace u pacientů bez atopické dermatitidy**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli posoudit použití přípravku Elidel u pacientů bez atopické dermatitidy a každoročně hlásit svá zjištění. To by mělo zahrnovat všechny věkové skupiny včetně dětí do 2 let.

## **12. Posouzení použití mimo schválené indikace u pacientů s atopickou dermatidou ve věku do 2 let**

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli posoudit použití pimekrolimu mimo schválené indikace u pacientů do 2 let.