

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM(ER),  
STYRKE(R), INDGIVELSESVej(E), ANSØGER(E), INDEHAVER(E) AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE(R) I MEDLEMSSTATERNE**

<b>Medlemsstat</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelse</b>	<b>Særnavn</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Indgivelsesvej</b>
<b>Østrig</b>	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Østrig	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Belgien</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Elidel 1%	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Belgien</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Isaplic 1%	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Den Tjekkiske Republik</b>	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nākladového Nādraží 10 130 00 Praha 3 Den Tjekkiske Republik	Elidel 1% Krém	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Cypern</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypern	Elidel cream 1%	1%	Creme 15 g	Kutan anvendelse
<b>Cypern</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypern	Elidel cream 1%	1%	Creme 30 g	Kutan anvendelse

<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Aregen	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Velov	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Estland</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1% creme	Creme	Kutan anvendelse
<b>Finland</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Frankrig</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	Elidel	1%	Creme 15 g	Kutan anvendelse
<b>Frankrig</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	Elidel	1%	Creme 30 g	Kutan anvendelse
<b>Frankrig</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrig	Elidel	1%	Creme 60 g	Kutan anvendelse

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

<b>Island</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Danmark	Elidel cream 1%	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Italien</b>	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Italien</b>	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Ombex	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Letland</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Litauen</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Luxembourg</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Malta</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien	Elidel	1% w/w	Creme	Kutan anvendelse

<b>Norge</b>	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norway	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Polen</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Portugal</b>	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Portugal</b>	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Slovakiet</b>	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Den Tjekkiske Republik	Elidel 1%	10mg i 1g (1%)	Creme	Kutan anvendelse
<b>Slovenien</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	1%	Creme	Kutan anvendelse
<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Elidel 1 % cream	1 %	Creme	Kutan anvendelse
<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Creme	Kutan anvendelse

<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Rizan 1 % cream	1 %	Creme	Kutan anvendelse
<b>Sverige</b>	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Elidel	1% creme	Creme	Kutan anvendelse
<b>Holland</b>	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Holland	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg pr. g	Creme	Kutan anvendelse
<b>Storbritannien</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien	Elidel 1% Cream	1% w/w	Creme	Kutan anvendelse

**BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMEERNE OG INDLÆGSSEDLERNE  
FREMLAGT AF EMEA**



## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE PIMECROLIMUS (se bilag I)

Pimecrolimus er en calcineurin-inhibitor, der er godkendt som cremeformulering med en koncentration på 1 %. Pimecrolimus blev først godkendt til brug hos patienter med mild til moderat atopisk dermatitis i alderen 2 år og derover til kortvarig behandling af tegn og symptomer samt til intermitterende langvarig behandling til forebyggelse af progression til udbrud.

Danmark anmodede CHMP om at give sin vurdering af benefit/risk-profilen af pimecrolimus, med hensyn til betragtninger vedrørende effekt og sikkerhed i forhold til den potentielle risiko for kræft. Efter denne anmodning har CHMP gennemgået effektdata og tilgængelige data vedrørende det nævnte sikkerhedsspørgsmål, inklusive indberetninger efter markedsføringen, data fra ikke-kliniske forsøg, kliniske forsøg samt epidemiologiske undersøgelser.

Med hensyn til effekt er pimecrolimus mindre effektiv end den primære behandling for atopisk dermatitis (topiske kortikosteroider). Derfor har CHMP anbefalet at begrænse de terapeutiske indikationer til patienter, hvor behandling med topiske kortikosteroider enten ikke er tilrådelig eller ikke er mulig. Dette kan omfatte intolerans over for topiske kortikosteroider, ingen opnået virkning med topiske kortikosteroider, samt brug i ansigt og på hals, hvor langvarig uafbrudt behandling med topiske kortikosteroider kan være u hensigtsmæssig.

Langvarig systemisk eksponering for intens immunosuppression hos transplanterede patienter efter systemisk administration af calcineurin-inhibitorer er blevet associeret med en øget risiko for udvikling af lymfomer og hudmaligniteter. Systemisk eksponering er begrænset med den topiske brug af pimecrolimus. Imidlertid kan en lokal immunosuppressiv virkning i huden ikke udelukkes.

Der er indberettet maligniteter (inklusive kutant T-celle lymfomer (CTCL) og hudkræft) under den kliniske udvikling og i tiden efter markedsføringen i forbindelse med brugen af topisk pimecrolimus. De indberettede maligniteter var meget forskelligartede med hensyn til deres oprindelse og lokalisering. Varigheden af eksponeringen for pimecrolimus creme indtil diagnosticeringen af malignitet var ligeledes forskellig i samtlige tilfælde, og det var ikke muligt at påvise nogen specifik tendens. CHMP var enig i, at disse hudmaligniteter kan ligne AD, og at de kan være svære at diagnosticere. Imidlertid konkluderede CHMP efter gennemgang af de tilgængelige data, at en potentiel forbindelse til brugen af pimecrolimus ikke kan udelukkes.

CHMP tog også de tilgængelige data fra kliniske og epidemiologiske undersøgelser med i overvejelserne. På nuværende tidspunkt vurderer CHMP, at dataene fra de indberettede epidemiologiske undersøgelser ikke gør det muligt at drage konklusioner vedrørende den potentielle risiko for maligniteter. Generelt er disse data ikke fuldgældige, og undersøgelserne har svagheder, hvilket begrænser fortolkningen af dataene. De vigtigste grunde hertil omfatter for korte perioder af eksponering for stoffet, for kort varighed af opfølgningen samt metodologiske mangelfuldheder. Der skal foretages visse ændringer i forsøgenes udformning, og der er behov for yderligere tid, så pimecrolimus kan blive anvendt af flere forsøgspersoner, som kan blive observeret over tilstrækkelig lang tid.

Under hensyntagen til de aktuelt tilgængelige data konkluderede CHMP, at det er nødvendigt, at langtidssikkerheden af pimecrolimus bliver undersøgt yderligere. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har allerede udarbejdet en plan for sikkerhedskontrol med henblik på yderligere evaluering af langtidssikkerheden af pimecrolimus, inklusiv et register over pædiatriske patienter.

CHMP udtrykte ligeledes bekymring over graden af brug af topisk pimecrolimus hos børn under 2 år (ikke godkendt), hvor immunsystemet stadig er under udvikling. Derfor har CHMP anmodet om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen tager passende forholdsregler for at sikre, at Elidel ikke anvendes i denne aldersgruppe.

Komitéen konkluderede endvidere, at produktinformationen bør indeholde advarsler vedrørende den potentielle risiko for maligniteter, og at den bør informere om brugen som sekundær behandling.

## **BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEERNE OG INDLÆGSSEDLERNE**

### **Ud fra følgende betragtninger:**

- Komitéen har overvejet henvisningen under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, vedrørende lægemidler indeholdende topisk pimecrolimus.
- Komitéen vurderede, at pimecrolimus creme er effektiv i behandlingen af mild eller moderat atopisk dermatitis. Imidlertid vurderede CHMP, at de terapeutiske indikationer bør begrænses til patienter, hos hvem behandling med topiske kortikosteroider enten ikke er tilrådelig eller ikke er mulig.
- Komitéen erkendte, at tilfælde af malignitet (inklusive hudkræft og lymfomer) er blevet indberettet i forbindelse med patienter, der blev behandlet med pimecrolimus creme. Under hensyntagen til de tilgængelige data (inklusive prækliniske, kliniske og epidemiologiske data) konkluderede CHMP, at en potentiel forbindelse til brugen af pimecrolimus ikke kan udelukkes, og at yderligere data derfor er nødvendige for at sikre en acceptabel profil for langtidssikkerheden.
- Som følge heraf vurderede komitéen, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende pimecrolimus creme, var gunstigt til "behandling af patienter i alderen 2 år eller derover med mild eller moderat atopisk dermatitis, i tilfælde hvor behandling med topiske kortikosteroider enten ikke er tilrådelig eller ikke er mulig. Dette kan omfatte intolerans over for topiske kortikosteroider, mangel på effekt af topiske kortikosteroider samt brug i ansigt og på hals, hvor langvarig intermitterende behandling med topiske kortikosteroider kan være uhensigtsmæssig". Yderligere konkluderede CHMP, at følgende information bør indføres i produktresuméerne og i de relevante afsnit i indlægssedlerne:
  - Behandling med pimecrolimus creme bør kun påbegyndes af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.
  - Behandlingen bør være intermitterende og ikke-kontinuerlig.
  - En erklæring, der fremhæver, at pimecrolimus ikke bør påsmøres læsioner, der betragtes som værende potentielt maligne eller præmaligne.
  - Pimecrolimus creme bør ikke anvendes til immunkompromitterede voksne eller børn.
  - Information om, at pimecrolimus creme ikke bør anvendes til børn under 2 år.
  - Oplysninger om tilfælde af maligniteter, der er blevet indberettet efter markedsføringen.

Som følge heraf har CHMP anbefalet opretholdelse af markedsføringstilladelseerne for de lægemidler, der henvises til i bilag I. Ændringerne til de relevante afsnit i produktresuméerne og indlægssedlerne er opstillet i bilag III.

### **BILAG III**

**Bemærk: Dette bilag III (Produktresumé, Etikettering og Indlægsseddel) var bilag til Europa-Kommissionens beslutning angående denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende pimekrolimus. Teksten var gyldig på det tidspunkt.**

**Efter Europa-Kommissionens beslutning vil bilag III, om nødvendigt , blive opdateret af myndighederne i medlemsstaterne. Dette bilag III repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.**

### **PRODUKTRESUME**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

{{(Sær)navn}}

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 g creme indeholder 10 mg pimecrolimus.

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Creme.

Hvidlig og ensartet.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

{{(Sær)navn}} er indiceret til patienter med mild eller moderat atopisk dermatitis i aldersgruppen 2 år og derover hvor behandling med topikale kortikosteroider er enten ikke tilrådelig eller ikke mulige. Dette kan være ved

- Intolerance overfor topikale kortikosteroider
- Manglende effekt af topikale kortikosteroider
- Brug i ansigt og på hals hvor langvarig intermitterende behandling med topikale kortikosteroider kan være u hensigtsmæssig.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med {{(Sær)navn}} bør initieres af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af atopisk dermatitis.

{{(Sær)navn}} kan bruges til korttidsbehandling af symptomer på atopisk dermatitis og intermitterende over lang tid til forebyggelse af opblussen.

{{(Sær)navn}}behandling bør påbegyndes ved første optræden af symptomer på atopisk dermatitis. {{(Sær)navn}} bør kun påsmøres områder der er angrebet af atopisk dermatitis. {{(Sær)navn}} bør anvendes i så korte perioder som muligt ved opblussen af sygdommen. Patienten eller plejepersonen bør stoppe brugen af {{(Sær)navn}} når symptomerne forsvinder. Behandlingen bør være intermitterende, kortvarig og ikke vedvarende. {{(Sær)navn}} bør appliceres 2 gange daglig i et tyndt lag på de afficerede områder.

Data fra kliniske undersøgelser støtter intermitterende behandling med {{(Sær)navn}} i op til 12 måneder.

Hvis der ikke ses bedring inden for 6 uger, eller i tilfælde af forværring af sygdommen, bør behandling med {{(Sær)navn}} ophøre og diagnosen atopisk dermatitis bør genovervejes og yderligere terapeutiske tiltag overvejes.

### Voksne

Smør 2 gange daglig et tyndt lag {{(Sær)navn}} creme på den afficerede hud, og gnid forsigtigt cremen fuldstændig ind. Alle påvirkede områder af huden bør behandles med {{(Sær)navn}}, indtil symptomerne er svundne. Behandlingen bør herefter seponeres.

{{(Sær)navn}} kan anvendes på alle hudområder, inklusiv hoved og ansigt, hals og intertrigenøse områder, bortset fra slimhinder. {{(Sær)navn}} bør ikke påføres ved okklusion (se pkt. 4.4. ”Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen”).

Ved langtidsbehandling af atopisk dermatitis (eksem), skal behandling med {{(Sær)navn}} påbegyndes straks ved forekomst af symptomer på atopisk dermatitis for at forebygge opblussen af sygdommen. {{(Sær)navn}} skal anvendes 2 gange daglig.

Fugtighedscreme kan appliceres umiddelbart efter anvendelse af {{(Sær)navn}}.

### **Børn**

Anvendelse af {{(Sær)navn}} til børn under 2 år kan ikke anbefales før der foreligger yderligere data.

Dosering og administration er den samme for børn (2-11 år) og unge (12-17 år) som for voksne.

### **Ældre patienter**

Atopisk dermatitis (eksem) ses sjældent hos patienter over 65 år. Kliniske undersøgelser med {{(Sær)navn}} har ikke inkluderet et tilstrækkeligt antal patienter i denne aldersgruppe til at fastlægge, hvorvidt de skulle respondere anderledes end yngre patienter.

## **4.3 Kontraindikationer**

Hypersensitivitet over for pimecrolimus, andre makrolaktamer eller et eller flere af hjælpestofferne. Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

{{(Sær)navn}} creme bør ikke bruges hos patienter med medfødte eller erhvervede immundefekter eller hos patienter, der er i en behandling, som kan give immunsuppression.

Langtidseffekten på det lokale hudimmunrespons og på forekomsten af maligne hudsygdomme er ukendt. {{(Sær)navn}} bør ikke appliceres på maligne eller præmaligne hudlæsioner.

{{(Sær)navn}} må ikke appliceres på områder med akut, kutan virusinfektion (herpes simplex, skoldkopper).

{{(Sær)navn}} er ikke undersøgt med henblik på effekt og sikkerhed ved behandling af klinisk inficeret atopisk dermatitis. Kliniske infektioner ved behandlingsstedet bør være færdigbehandlede, inden behandlingen med {{(Sær)navn}} påbegyndes.

Da patienter med atopisk dermatitis er disponerede for overfladiske hudinfektioner inklusiv eczema herpeticum (Kaposi varicelliform eruption), kan behandling med {{(Sær)navn}} være forbundet med en øget risiko for herpes simplex virusinfektion på huden eller eczema herpeticum (manifesterende sig som hurtigt spredende vesikuløse og erosive læsioner). Ved forekomst af herpes simplex infektion på huden, skal behandling med {{(Sær)navn}} seponeres ved infektionsstedet indtil virusinfektionen er svunden.

Patienter med svær atopisk dermatitis kan have øget risiko for bakterielle hudinfektioner (impetigo) under behandling med {{(Sær)navn}}.

Anvendelse af {{(Sær)navn}} kan forårsage milde og forbigående reaktioner på applikationsstedet, så som varm og/eller brændende fornemmelse. Hvis reaktionen på applikationsstedet er af svær grad, bør risk-benefit ved behandlingen revurderes.

Kontakt med øjne og slimhinder bør undgås. Hvis cremen ved et uheld påføres disse områder, skal den tørres grundigt af og/eller vaskes af med vand.

Lægen bør rådgive patienten om relevant solbeskyttelse, så som minimering af ophold i solen, anvendelse af solblokkere samt tildækning af huden med hensigtsmæssig påklædning (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion”).

{{(Sær)navn}} indeholder cetylalkohol og stearylalkohol, som kan forårsage lokale hudreaktioner. {{(Sær)navn}} indeholder også propylenglycol, som kan forårsage hudirritation.

{{(Sær)navn}} indeholder den aktive substans pimecrolimus, som er en calcineurinhæmmer. Hos transplanterede patienter har langvarig systemisk eksponering af kraftig immunsuppression som følge af systemisk indgift af calcineurinhæmmere givet anledning til øget risiko for udvikling af lymfomer og maligne hudlidelser.

Der er indberettet tilfælde af maligne lidelser, inklusiv kutane- og andre typer af lymfomer samt hudcancere hos patienter, som har anvendt pimecrolimus creme (se pkt 4.8). Der er dog ikke fundet signifikante systemiske koncentrationer af pimecrolimus hos atopisk dermatitis patienter, som er behandlet med {{(Sær)navn}}.

#### ***Populationer med potentielt højere risiko for systemisk eksponering.***

{{(Sær)navn}} er ikke undersøgt hos patienter med Nethertons syndrom. På grund af risiko for øget systemisk absorption af pimecrolimus, kan {{(Sær)navn}} ikke anbefales til patienter med Nethertons syndrom.

Da sikkerhed ved {{(Sær)navn}} ikke er undersøgt hos erythrodermiske patienter, frarådes anvendelse af produktet hos disse patienter.

Anvendelse af {{(Sær)navn}} i forbindelse med okklusion er ikke undersøgt hos patienter. Okklusive forbindelser anbefales ikke.

De systemiske koncentrationer kan være højere hos patienter med svær inflammation og/eller skadet hud.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Potentielle interaktioner mellem {{(Sær)navn}} og andre lægemidler er ikke systematisk undersøgt. Pimecrolimus metaboliseres udelukkende af CYP 450 3A4. Baseret på den minimale absorptionsgrad, er det ikke sandsynligt, at der skulle opstå interaktioner mellem {{(Sær)navn}} og systemisk administrerede lægemidler (se pkt. 5.2. ”Farmakokinetiske egenskaber”).

Nuværende data viser, at {{(Sær)navn}} kan anvendes samtidig med antibiotika, antihistaminer og kortikosteroider (orale/nasale/inhalerede).

Baseret på den minimale grad af absorption er det ikke sandsynligt, at der skulle forekomme systemisk interaktion med vaccinationer. Denne interaktion er dog ikke undersøgt. Det anbefales derfor at patienter med udbredt sygdom vaccineres i behandlingsfrie intervaller.

Der er ingen erfaring med samtidigt brug af immunsuppressive behandlinger for atopisk eksem, så som UVB, UVA, PUVA, azathioprin eller ciclosporin A.

{{(Sær)navn}} har intet fotocarcinogent potentiale hos dyr (se pkt. 5.3. ”Prækliniske oplysninger”). Da relevansen for mennesker er ukendt, bør voldsom påvirkning af huden i form af ultraviolet lys, inklusiv solarium, behandling med PUVA, UVA eller UVB, imidlertid undgås under behandling med {{(Sær)navn}}.

## 4.6 Graviditet og amning

### Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data med henblik på anvendelse af {{(Sær)navn}} til gravide kvinder. Dyrestudier med dermal applikation indikerer hverken direkte eller indirekte skadelig virkning med hensyn til embryo/føtal udvikling. Dyrestudier efter oral applikation har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3 "Prækliniske oplysninger"). Baseret på den minimale grad af absorption af pimecrolimus efter topikal applikation af {{(Sær)navn}} (se pkt. 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber"), betragtes den potentielle risiko for mennesker som værende begrænset. {{(Sær)navn}} bør dog ikke anvendes under graviditet.

### Amning

Der er ikke udført dyrestudier vedrørende udskillelse i mælk efter topikal applikation, og brug af {{(Sær)navn}} til ammende kvinder er ikke undersøgt. Det vides ikke, om pimecrolimus udskilles i mælken efter topikal applikation.

Baseret på den minimale grad af absorption af pimecrolimus efter topikal applikation af {{(Sær)navn}} (se pkt. 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber"), vurderes den potentielle risiko for mennesker dog som værende begrænset. Der bør udvises forsigtighed når {{(Sær)navn}} bruges af ammende kvinder.

Ammende mødre kan anvende {{(Sær)navn}}, men bør ikke applicere {{(Sær)navn}} på brystet, for at undgå, at barnet utilsigtet indtager cremen.

## 4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

{{(Sær)navn}} har ingen kendt indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger var reaktioner ved applikationsstedet, som blev indberettet hos ca. 19% af patienterne behandlet med {{(Sær)navn}} og 16% af patienterne i kontrolgrupperne. Disse reaktioner opstod som regel tidligt i behandlingen, var af mild/moderat sværhedsgrad og kortvarige.

*Hyppeberegning: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); usædvanlig ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ , herunder enkeltstående indberetninger).*

- Meget almindelig: brænden ved applikationsstedet.
- Almindelig: reaktioner ved applikationsstedet (irritation, pruritus og erythem), hudinfektioner (folliculitis).
- Usædvanlig: furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, hudpapillomer, reaktioner ved applikationsstedet så som udslæt, smerter, paræstesier, desquamatio, tørhed, ødem og forværret tilstand.
- Sjælden: Alkoholintolerance (i de fleste tilfælde, Ansigtsrødme, udslæt, brændende fornemmelse, kløe eller hævelse kort efter alkoholindtagelse) og allergiske hudreaktioner (f.eks. eksem og nældefeber).

Efter markedsføring: Der er rapporteret tilfælde af malignitet, inklusiv kutane og andre typer af lymfomer og hudcancere hos patienter, som har været behandlet med pimecrolimus creme (se pkt. 4.4).

## 4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering af {{(Sær)navn}}.

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dermatologiske midler, andre, ATC-kode: D11AX15

#### Non-klinisk farmakologi

Pimecrolimus er et lipofilt, anti-inflammatorisk ascomycinmacrolactamderivat og en celleselektiv hæmmer af dannelsen og frigørelsen af pro-inflammatoriske cytokiner.

Pimecrolimus bindes med høj affinitet til macrofilin-12 og hæmmer den calciumafhængige fosfatase calcineurin. Derved blokeres syntesen af inflammatoriske cytokiner i T-celler.

Pimecrolimus udviser efter topikal og systemisk applikation høj anti-inflammatorisk aktivitet i dyremodeller af hudinflammation. Pimecrolimus er i grisemodellen af allergisk kontaktdermatitis lige så effektivt som potente kortikosteroider. I modsætning til kortikosteroider forårsager pimecrolimus ikke hudatrofi hos grise og påvirker ikke de Langerhanske celler i murin hud.

Pimecrolimus nedsætter hverken det primære immunrespons eller påvirker lymfeknuder i murine modeller for allergisk kontaktdermatitis. Topikalt administreret pimecrolimus penetrerer human hud på samme vis som kortikosteroider, men med langt mindre permeation, hvilket indikerer meget lille potentiale for systemisk absorption.

Pimecrolimus har derfor en hudselektiv farmakologisk profil, der adskiller sig fra kortikosteroider.

#### Kliniske data

{{(Sær)navn}}s effekt og sikkerhedsprofil er vurderet hos mere end 2000 patienter, omfattende små børn ( $\geq 3$  måneder), børn, unge og voksne, i fase II og III undersøgelser. Mere end 1500 af disse patienter blev behandlet med {{(Sær)navn}} og mere end 500 blev behandlet med kontrolbehandling, det vil sige enten {{(Sær)navn}} vehiklet og/eller topikale kortikosteroider.

#### Korterevarende (akut) behandling:

*Børn og unge:* Der er udført to 6-ugers, vehikelkontrollerede undersøgelser, inkluderende ialt 403 pædiatriske patienter i alderen 2-17 år. Patienterne blev behandlet 2 gange daglig med {{(Sær)navn}}. Data fra begge undersøgelser blev poollet.

*Små børn:* Der er udført lignende 6-ugers undersøgelse med 186 patienter i alderen 3-23 måneder.

I disse tre 6-ugers undersøgelser var effektresultaterne ved endpoint som følger:

Endpoint	Kriterier	Børn og unge			Små børn		
		{{(Sær)navn}} 1% (N=267)	Vehikel (N=136)	p-værdi	{{(Sær)navn}} 1% (N=123)	Vehikel (N=63)	p-værdi
IGA*:	Klar eller næsten klar <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Forbedring <sup>2</sup>	59,9%	33%	ikke udført	68%	40%	ikke udført
Pruritus:	Ingen eller mild	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Total (gennemsnitlig ændring i %)³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Hoved/nakke (gennemsnitlig ændring i %)³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\* Global Investigator Vurdering (Investigators Global Assessment)

° Indeks vedrørende sværhedsgrad af det eksematøse område (Eczema Area Severity Index): gennemsnitlig ændring i % i kliniske tegn (erythem, infiltration, excoriatio, lichenisatio) samt afficeret legemsoverfladeareal.



<sup>1</sup>: p-værdi baseret på CMH test stratificeret af centret

<sup>2</sup>: Forbedring=lavere IGA end ved baseline

<sup>3</sup>: p-værdi baseret på ANCOVA modellen af EASI ved Dag 43 endpoint, med centret og behandlingen som faktorer og baseline (Dag 1) EASI et co-variant

Hos 44% af børn og unge og hos 70% af små børn sås betydelig forbedring i pruritus inden for den første uges behandling.

*Voksne:* {{Sær}navn} var mindre effektivt end 0,1% betamethason-17-valerat til korttidsbehandling (3 uger) hos voksne med moderat til svær atopisk dermatitis.

### **Langtidsbehandling:**

Der er udført 2 dobbeltblinde undersøgelser med længerevarende behandling af atopisk dermatitis hos 713 børn og unge (2-17 år) og 251 små børn (3-23 måneder). {{Sær}navn} blev undersøgt som basisbehandling.

{{Sær}navn} blev anvendt ved første tegn på kløe eller rødme med henblik på at forhindre progression til opblussen af atopisk dermatitis. Kun i tilfælde af manglende kontrol af opblussen til svær sygdom med {{Sær}navn}, initieredes behandling med topikalt kortikosteroid af middel styrke. Ved initiering af kortikosteroidbehandling ved opblussen, blev behandling med {{Sær}navn} seponeret. Kontrolgruppen blev behandlet med {{Sær}navn} vehiklet for at opretholde blindingen.

Begge undersøgelser viste en signifikant reduktion i incidens af opblussen ( $p < 0,001$ ) til fordel for behandling med {{Sær}navn}. Behandling med {{Sær}navn} viste bedre effekt i alle sekundære målinger (EASI, IGA, patientens egen vurdering); pruritus blev afhjulpet inden for 1 uges behandling med {{Sær}navn}. Flere patienter behandlet med {{Sær}navn} gennemførte 6 måneders (børn [61% {{Sær}navn} vs 34% kontrol]; små børn [70% {{Sær}navn} vs 33% kontrol]) og 12 måneders behandling uden opblussen (børn [51% {{Sær}navn} vs 28% kontrol]; små børn [57% {{Sær}navn} vs 28% kontrol]).

{{Sær}navn} havde en besparende effekt på brugen af topikale kortikosteroider: flere patienter i behandling med {{Sær}navn} anvendte ikke kortikosteroider i 12 måneder [børn (57% {{Sær}navn} vs 32% kontrol), små børn (64% {{Sær}navn} vs. 35% kontrol)]. Effekten af {{Sær}navn} blev opretholdt over tid.

En 6-måneders randomiseret, dobbelt-blind, parallel, vehikelkontrolleret undersøgelse af tilsvarende design blev udført med 192 voksne med moderat til svær atopisk dermatitis. I den 24-ugers behandlingsperiode anvendte {{Sær}navn} gruppen topikalt kortikosteroid i  $14,2 \pm 24,2\%$  af dagene og kontrolgruppen i  $37,2 \pm 34,6\%$  af dagene ( $p < 0,001$ ). I alt 50,0% af patienterne behandlet med {{Sær}navn} oplevede ingen opblussen sammenlignet med 24,0% af patienterne randomiseret til kontrolgruppen.

Der er udført en 1-årig dobbelt-blind undersøgelse hos voksne med moderat til svær atopisk dermatitis med henblik på at sammenligne {{Sær}navn} med 0,1% triamcinolonacetonidcreme (til krop og ekstremiteter) plus 1% hydrocortisonacetatcreme (til ansigt, hals og intertrigenøse områder). Både {{Sær}navn} og de topikale kortikosteroider blev anvendt uden restriktioner. Halvdelen af patienterne i kontrolgruppen fik topikale kortikosteroider i mere end 95% af undersøgelsens forløb. {{Sær}navn} var mindre effektivt end 0,1% triamcinolonacetonidcreme (til krop og ekstremiteter) plus 1% hydrocortisonacetatcreme (til ansigt, hals og intertrigenøse områder) ved langtidsbehandling (52 uger) af voksne med moderat til svær atopisk dermatitis.

Længerevarende kliniske undersøgelser varede 1 år. Der foreligger ingen kliniske data fra mere end 1 års behandling.

Applikationshyppighed over 2 gange daglig er ikke undersøgt.

### **Specialundersøgelser**

{{(Sær)navn}} har i tolerabilitetsundersøgelser ikke vist kontaktsensitiverende, fototoksisk eller fotosensitiverende potentiale eller nogen kumulativ irritation.

{{(Sær)navn}}s atrofiinducerende potentiale hos mennesker er sammenlignet med middel- og højpotente topikale steroider (betamethason-17-valerat 0,1% creme, triamcinolonacetonid 0,1% creme) og vehikel hos 16 raske frivillige behandlet i 4 uger. Begge topikale kortikosteroider inducerede betydelig reduktion i hudtykkelse målt ved ekkografi, sammenlignet med {{(Sær)navn}} og vehikel, som ikke inducerede reduktion i hudtykkelsen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### **Dyredata**

Biotilgængeligheden af pimecrolimus i mini-grise efter en enkelt dermal dosis (administreret i 22 timer under semi-okklusion) var 0,03%. Mængden af aktivt substansrelateret materiale i huden på applikationsstedet (næsten udelukkende uomdannet pimecrolimus) forblev næsten konstant i 10 dage.

### **Humandata**

#### **Absorption hos voksne**

Systemisk optagelse af pimecrolimus er undersøgt hos 12 voksne med atopisk dermatitis behandlet med {{(Sær)navn}} 2 gange daglig i 3 uger. BSA (påvirket areal af legemsoverfladen) varierede fra 15-59%. 77,5% af pimecrolimus blodkoncentrationerne var under 0,5 ng/ml, og 99,8% af de samlede prøver var under 1 ng/ml. Den højeste pimecrolimus-blodkoncentration målt hos én patient var 1,4 ng/ml.

Hos 40 voksne patienter behandlet i op til 1 år med {{(Sær)navn}} og med 14-62% afficeret BSA ved baseline, var 98% af blodkoncentrationerne under 0,5 ng/ml. Kun hos 2 patienter sås en maksimal blodkoncentration på 0,8 ng/ml i undersøgelsens behandlingsuge 6. Der var ingen stigning i blodkoncentrationen over tid hos nogen af patienterne igennem de 12 måneders behandling. Hos 8 voksne patienter med atopisk dermatitis, hvor AUC-niveauerne kunne kvantificeres, varierede AUC(0-12 timer) fra 2,5-11,4 ng·t/ml.

#### **Absorption hos børn**

Systemisk optagelse af pimecrolimus blev undersøgt hos 58 pædiatriske patienter i alderen 3 måneder til 14 år. Det afficerede BSA varierede fra 10-92%. Børnene blev behandlet med {{(Sær)navn}} 2 gange daglig i 3 uger, og 5 af dem blev behandlet i op til 1 år på "efter behov" basis.

Pimecrolimus-blodkoncentrationerne var vedvarende lave, uanset graden af den behandlede læsion og varighed af behandlingen. Blodkoncentrationerne lå inden for et område der svarede til det, der blev målt hos voksne patienter. Ca. 60% af pimecrolimus-blodkoncentrationerne var under 0,5 ng/ml, og 97% af alle prøver var under 2 ng/ml. De højeste blodkoncentrationer målt hos 2 pædiatriske patienter i alderen 8 måneder til 14 år var 2,0 ng/ml.

Hos små børn (i alderen 3-23 måneder) var den højest målte blodkoncentration, målt hos én patient, 2,6 ng/ml. Hos de 5 børn der blev behandlet i 1 år, var blodkoncentrationerne vedvarende lave (højeste blodkoncentration var 1,94 ng/ml hos én patient). Der sås ingen stigning i blodkoncentrationen over tid hos nogen af patienterne igennem de 12 måneders behandling.

Hos 8 pædiatriske patienter i alderen 2-14 år varierede AUC (0-12 timer) fra 5,4 til 18,8 ng·t/ml. AUC-værdier hos patienter med <40% afficeret BSA ved baseline var sammenlignelige med værdier hos patienter med ≥40% BSA.

Det maksimale BSA behandlet i farmakologiske undersøgelser var 92%, og op til 100% i fase III undersøgelser.

### **Fordeling, metabolisme og udskillelse**

Blodkoncentrationer af pimecrolimus efter topikal administration er, i overensstemmelse med hudselektiviteten, meget lave. Pimecrolimus' metabolisme efter topikal administration kan derfor ikke fastlægges.

Efter enkelt oral administration af radiomærket pimecrolimus til raske frivillige, udgjorde uomdannet pimecrolimus den største aktiv substansrelaterede bestanddel i blodet, og der var flere mindre metabolitter af moderat polaritet, som synes at være produkter af O-demetyleringer og oxydering.

Aktiv substansrelateret radioaktivitet blev primært udskilt via fæces (78,4%) og kun en lille del (2,5%) blev genfundet i urinen. Gennemsnitlig genfundne radioaktivitet var totalt 80,9%. Der blev ikke sporet moderstof i urinen og uomdannet pimecrolimus udgjorde mindre end 1% af radioaktiviteten i fæces.

Der er in vitro ikke observeret metabolisering af pimecrolimus i human hud.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Data for konventionelle studier med peroral indgift, toksicitet ved gentagen dosering, reproduktionstoksicitet og karcinogenicitet har vist, at påvirkning først ses efter en eksponering, der er så meget højere end den humane eksponering, at den kan betragtes som værende uden klinisk betydning. Pimecrolimus havde intet genotoksisk, antigen, fototoksisk, fotoallergent eller fotokarcinogent potentiale. Embryo/føtale udviklingsundersøgelser med dermal applikation til rotter og kaniner samt karcinogenicitetsundersøgelser med mus og rotter var negative.

Der er set påvirkning af de reproduktive organer og ændret kønshormonfunktion hos han- og hunrotter i undersøgelser vedrørende gentagen dosistoksicitet efter peroral administration af 10 og 40 mg/kg/dag (= 20-60 gange den maksimale humane optagelse efter dermal applikation). Dette afspejles i fundene i fertilitetsundersøgelsen. NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for fertiliteten hos hundyr var 10 mg/kg/dag (= 20 gange den maksimale humane optagelse efter dermal applikation). I orale embryotoksicitetsundersøgelser med kaniner, sås højere resorptionsrate i forbindelse med maternel toksicitet ved 20 mg/kg/dag (=7 gange den maksimale humane optagelse efter dermal applikation); det gennemsnitlige antal af levende fostre var uændret.

Der observeredes en dosisafhængig øgning i forekomst af lymfomer ved alle dosistruin i et 39 ugers oralt toxicitetsstudie på aber. Der blev set tegn på bedring og/eller i det mindste delvis reversibilitet af effekten ved ophør af indgift hos nogle få dyr. At det ikke lykkedes at opnå et NOAEL udelukker en vurdering af sikkerhedsmargin mellem en ikke-carcinogen koncentration hos aber og eksponering hos patienter. Den systemiske eksponering ved LOAEL på 15 mg/kg/dag var 31 gange højere end den højeste maksimale eksponering, som er set hos mennesker (pædiatrisk patient). Risiko for mennesker kan ikke udelukkes fuldstændigt, da potentialet for lokal immunsuppression ved langtidsbrug af pimecrolimus ikke er kendt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

Triglycerider, middelkædelængde

Oleylalkohol

Propylenglycol

Stearylalkohol

Cetylalkohol

Mono- og diglycerider

Natriumcetostearylsulfat

Benzylalkohol  
Citronsyre, vandfri  
Natriumhydroxid  
Vand, rensset.

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år. Efter anbrud: 12 måneder.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 25°C. Må ikke fryses.

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

Aluminiumstube med beskyttende fenolepoxy-inderlak og polypropylenskruehætte.

Tuber med 15, 30, 60 og 100 gram.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Fugtighedscremer kan anvendes sammen med {{(Sær)navn}} (se pkt. 4.2 ”Dosering og indgivelsesmåde”).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

{Udfyldes nationalt}

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

[Udfyldes nationalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

[Udfyldes nationalt]

## **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

{ART/TYPE}

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

{{(Sær)navn} 1% creme

<{{(sær)navn og tilhørende navne (Se bilag I) styrke lægemiddelform}>  
<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Pimecrolimus

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

1 g creme indeholder 10 mg pimecrolimus.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Triglycerider af middelkædelængde, oleylalkohol, propylenglycol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- og di-glycerider, natriumcetostearylsulfat, benzylalkohol, vandfri citronsyre, natriumhydroxid, rensset vand

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Creme

Tuber med <15 g>, <30 g>, <60 g> og <100 g> <[Udfyldes nationalt]>

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Kutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløb:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{fax}>

<{email}>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Smør et tyndt lag {(Sær)navn} på den angrebne hud, og sørg for at dække dette område fuldstændigt.

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**



**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

{{(Sær)navn} 1% creme  
Pimecrolimus

Kutan anvendelse

**2. ANVENDELSESMÅDE**

Læs indlægssedlen før brug.

**3. UDLØBSDATO**

Exp:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

Tuber med <15 g>, <30 g>, <60 g> og <100 g> <[Udfyldes nationalt]>

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares over 25°C. Må ikke nedfryses.

**8. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

<[Udfyldes nationalt]>

{Navn og adresse}  
<{tlf}>  
<{fax}>  
<{email}>

**9. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

## **INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

### {{(Sær)navn} 1% creme

<{{(sær)navn} og tilhørende navne (Se bilag I) styrke lægemiddelform}>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

Pimecrolimus

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at anvende {{(Sær)navn}}.**

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selvom deres symptomer er de samme som Deres egne.

**Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad {{(Sær)navn}} er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at anvende {{(Sær)navn}}
3. Hvordan De anvender {{(Sær)navn}}
4. Hvilke mulige bivirkninger {{(Sær)navn}} har
5. Hvordan De opbevarer {{(Sær)navn}}
6. Yderligere oplysninger

### **1. HVAD {{(SÆR)NAVN}} ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

{{(Sær)navn}} er en hvid, uparfumeret creme, der ikke pletter og er let at smøre ind. Cremen indeholder 1% pimecrolimus. Den indeholder ikke nogen steroider.

{{(Sær)navn}} er specielt udviklet til at behandle en betændelsestilstand i huden, kaldet atopisk dermatitis (eksem). Den virker i de hudceller, der er årsag til betændelsen og den karakteristiske rødmen og kløe, der opstår i forbindelse med eksem.

{{(Sær)navn}} creme findes i tuber med 15 g, 30 g, 60 g og 100 g.

Cremen bruges til at behandle tegn og symptomer på mild til moderat eksem (f.eks. rødmen og kløe) hos børn (2 år og derover), teenagers og voksne. Hvis cremen anvendes tidligt i forløbet ved tegn og symptomer på eksem, kan den forhindre udbrud i at forværres til svær opblussen.

{{(Sær)navn}} må kun bruges, hvis anden receptpligtig medicin eller fugtighedscremer ikke har virket, eller hvis Deres læge anbefaler, at anden receptpligtig medicin ikke må bruges.

### **2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT ANVENDE {{(SÆR)NAVN}}**

Følg omhyggeligt alle lægens instruktioner.

Læs følgende information, før De begynder at bruge {{(Sær)navn}} creme.

**De bør ikke anvende {{(Sær)navn}}**

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for pimecrolimus eller et af de øvrige indholdsstoffer i {{(Sær)navn}}.
- hvis De har et svækket immunsystem (De er immunkompromiseret).

**Vær særlig forsigtig med at anvende {{(Sær)navn}}**

{{(Sær)navn}} creme er ikke godkendt til behandling af børn yngre end 2 år. Derfor bør den ikke bruges til denne aldersgruppe. Spørg lægen.

{{(Sær)navn}} creme må kun til behandling af atopisk dermatitis. Brug ikke cremen til andre hudsygdomme.

{{(Sær)navn}} creme er kun til udvortes brug. Brug ikke cremen i næsen, øjnene eller munden. Hvis cremen ved et uheld påføres disse områder, skal den tørres grundigt af og/eller skylles af med vand. Vær forsigtig med ikke at synke cremen eller ved et uheld få cremen ind i munden, når den f.eks. er smurt på hænderne.

Smør ikke cremen på hudområder, der er påvirket af aktive virusinfektioner, som f.eks. forkølelsessår (også kaldet herpes simplex) eller skoldkopper.

Hvis De har en hudinfektion, vil lægen måske ordinere en anden relevant medicin til behandling af infektionen. Når infektionen er behandlet, kan De starte behandling med {{(Sær)navn}}. Kontakt Deres læge, hvis De får en hudinfektion under behandling med {{(Sær)navn}}. Deres læge kan bede Dem om at afbryde {{(Sær)navn}}-behandlingen i en periode, indtil hudinfektionen er tilstrækkeligt behandlet.

{{(Sær)navn}} kan være forbundet med en øget risiko for udbrud af en alvorlig herpes simplex infektion (eczema herpeticum: udbrud af herpes simplex i et tidlige eller aktivt atopisk eksem). Kontakt straks lægen, hvis De udvikler smertefulde sår/betændelse et hvilket som helst sted på kroppen. Behandling med {{(Sær)navn}} bør afbrydes, indtil infektionen er behandlet.

{{(Sær)navn}} kan være årsag til reaktioner ved påsmøringsstedet som f.eks. en varm og/eller brændende fornemmelse. Disse reaktioner er normalt milde og varer kun et kort stykke tid. Kontakt straks lægen, hvis De får en voldsom reaktion af {{(Sær)navn}}.

Hvis De bruger {{(Sær)navn}}, må De ikke tildække den behandlede hud med bandager og forbindinger. De kan dog have Deres almindelige tøj på.

Undgå kraftigt sollys, højfjeldssol og solarium under behandling med {{(Sær)navn}}. Når De opholder Dem udendørs efter påsmøring, bør De være iført løstsiddende tøj, bruge relevant solbeskyttelse og ikke opholde Dem længere i solen end højst nødvendigt.

Hvis De lider af erythrodermi (rødmen på næsten hele kroppen), eller hvis De lider af en hudsygdom kaldet Nethertons syndrom, skal De kontakte lægen, inden De starter behandling med {{(Sær)navn}}.

De skal også kontakte lægen før brug af {{(Sær)navn}}, hvis De har ondartede svulster i huden (tumorer), eller hvis de har et svækket immunsystem (immunkompromiseret), uanset hvilken årsag.

### **Graviditet og Amning**

Inden De starter behandling med {{(Sær)navn}}, skal De fortælle lægen, hvis De er gravid, eller tror De måske kunne være gravid. De må ikke anvende {{(Sær)navn}}, hvis De er gravid.

Hvis De ammer, skal De kontakte lægen, inden De bruger {{(Sær)navn}} eller nogen anden form for medicin. Det vides ikke, om det aktive indholdsstof i {{(Sær)navn}} udskilles i modermælken efter påsmøring på huden. Brug ikke {{(Sær)navn}} på brysterne, hvis De ammer.

### **Bilkørsel og betjening af maskiner**

{{(Sær)navn}} har ingen kendt effekt på evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Hvis De har udbredt eksem, er det muligt, at behandling med {{(Sær)navn}} skal stoppes, før De får nogen vaccinationer. Deres læge vil fortælle Dem, hvis det er nødvendigt.

{{(Sær)navn}} må ikke bruges samtidig med ultraviolet lysbehandling (f.eks. UVA, PUVA, UVB) eller sammen med systemisk immunsuppressiv medicin (f.eks. azathioprin eller cyclosporin).

Det er ikke sandsynligt, at {{(Sær)navn}} vil påvirke anden medicin, som De bruger.

### **3. HVORDAN DE ANVENDER {{(SÆR)NAVN}}**

{{(Sær)navn}} bør altid anvendes i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

De kan bruge {{(Sær)navn}} på alle hudoverflader, inklusive hoved, ansigt, hals og i hudfolder. Sådan skal De anvende {{(Sær)navn}}:

- Vask og tør hænderne
- Åbn tuben. (Første gang De bruger tuben, skal De bryde forseglingen ved at bruge spidsen i toppen af hættten)
- Tryk cremen ud på en finger
- Smør et tyndt lag {{(Sær)navn}} på den angrebne hud, og sørg for at dække dette område fuldstændigt
- Anvend kun cremen på hud, der er angrebet af eksem
- Gnid forsigtigt cremen helt ind
- Sæt hættten på tuben igen

{{(Sær)navn}} bør anvendes 2 gange daglig, for eksempel 1 gang om morgenen og 1 gang om aftenen. De kan godt anvende fugtighedscreme sammen med {{(Sær)navn}}. Hvis De anvender fugtighedscremer, skal disse anvendes umiddelbart efter {{(Sær)navn}}.

Tag ikke bad, brusebad eller svøm lige efter påsmøring af {{(Sær)navn}}. Cremen kan da blive skyllet af.

#### **Hvor længe skal {{(Sær)navn}} anvendes**

Langtidsbehandling bør være med cremefri perioder og ikke en uafbrudt behandling. Stop med at bruge {{(Sær)navn}} så snart tegn på eksem er forsvundet.

Fortsæt med at anvende cremen lige så længe, som lægen råder Dem til.

Stop behandlingen og rådfør Dem med lægen, hvis der ikke er sket en forbedring efter 6 uger, eller hvis eksemen forværres.

Ved langtidsbehandling af eksem skal De begynde at anvende {{(Sær)navn}}, lige så snart De opdager tegn og symptomer (rødme og kløe). Dette vil forhindre udbrud i at forværres til svær opblussen. Hvis tegn og symptomer kommer igen, skal De genoptage behandlingen.

#### **Hvis De anvender mere {{(Sær)navn}}, end De bør**

Hvis De kommer til at anvende mere creme på huden, end De skulle, kan De blot tørre det af.

#### **Hvis De glemmer at anvende {{(Sær)navn}}**

Hvis De glemmer en påsmøring af cremen, skal De anvende den så hurtigt som muligt og så ellers forsætte med behandlingen som hidtil.

#### **Hvis De ved et uheld synker {{(Sær)navn}}**

Hvis De eller en anden ved et uheld synker {{(Sær)navn}}, skal De straks kontakte lægen.

#### 4. HVLKE MULIGE BIVIRKNINGER {(SÆR)NAVN} HAR

De mest almindelige bivirkninger ved {(Sær)navn} er reaktioner ved påsmøringsstedet (f.eks. gener). Disse reaktioner er generelt milde/moderate, opstår tidligt i behandlingen og varer kun et kort stykke tid.

**Meget almindelige bivirkninger, forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter:**

En varm og/eller brændende fornemmelse ved påsmøringsstedet.

**Almindelige bivirkninger, forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter:**

Irritation, kløe og rødmen af huden ved påsmøringsstedet. Hudinfektioner (f.eks. betændelse i hårsække).

**Ikke almindelige bivirkninger, forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter:**

Hudinfektioner, som f.eks. impetigo (en bakteriel infektion), herpes simplex (forkølelsessår), herpes zoster (helvedesild), herpes simplex dermatitis (udbrud af herpes simplex i et tidligere eller aktivt atopisk eksem), molluscum contagiosum (en virusinfektion), vorter og bylder. Reaktioner ved påsmøringsstedet såsom udslæt, smerter, prikkende fornemmelse, let afskalning af huden, tørhed, hævelse og forværring af eksemsymptomer.

**Sjældne bivirkninger, forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter:**

Ansigtserødme, udslæt, brændende fornemmelse, kløe eller hævelse kort efter indtag af alkohol. Allergiske hudreaktioner (f.eks. hævelse, kløe eller rødmen).

Kun sjældent har der været indrapporteret tilfælde af ondartede sygdomme, herunder lymfeknudekræft og hudkræft, hos patienter der bruger {(Sær)navn}. Det kan dog hverken bekræftes eller afvises, at der er en forbindelse til behandlingen med {(Sær)navn}, ud fra det materiale, der til dato er tilgængeligt.

Fortæl lægen eller apoteket, hvis De får andre bivirkninger end dem, der står her i indlægssedlen.

#### 5. HVORDAN DE OPBEVARER {(SÆR)NAVN}

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 25°C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning.

Hold tuben helt lukket.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på karton og tube.

Efter åbning bør tuben bruges inden 12 måneder. Det kan være en hjælp at skrive datoen, hvor De åbnede tuben, i feltet på kartonen.

#### 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvis De har nogen spørgsmål eller er usikker på noget omkring Deres medicin, så kontakt lægen eller apoteket.

Dato for sidste revision:

{(Sær)navn} creme

**Hvad {(Sær)navn} indeholder**

Det aktive stof i {(Sær)navn} creme er pimecrolimus.

De øvrige indholdsstoffer er: triglycerider af middelkædelængde, oleylalkohol, propylenglycol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- og di-glycerider, natriumcetostearylsulfat, benzylalkohol, vandfri citronsyre, natriumhydroxid, rensset vand.

**Produktets udseende og pakningstørrelse**

[Udfyldes nationalt]

**Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

[Udfyldes nationalt]

**<Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:>**

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<{Medlemslandets navn}> <{Lægemidlets navn}>

<[Se bilag I - Udfyldes nationalt]>

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }**

## **BILAG IV**

### **BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**



Nationale kompetente myndigheder koordineret af referencemedlemsstaterne skal sikre, at følgende forhold opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelseerne.

### **1. Kommunikationsplan**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne implementerer en omfattende ikke-reklamerende kommunikationsplan, som er beregnet til at nå ud til både ordinerende læger og patienter med henblik på at fremhæve den korrekte brug af pimecrolimus ifølge den godkendte indikation; med henblik på at give vejledning i, hvornår man bør påbegynde og standse behandlingen med samt anvende cremen i forhold til sygdommens omfang; samt for yderligere at fraråde off label-brug (med hensyn til aldersgrupper og ikke-godkendte højrisikogrupper).

Som en del af risikostyringsplanen (Risk Management Plan) forsyner indehaverne af markedsføringstilladelseerne referencemedlemsstaterne med endelige kopier af vejledende materiale til ordinerende læger og patienter inden distribution af produkterne.

Der sendes et brev til relevante fagfolk inden for sundhedssektoren den 3. april 2006.

### **2. Undersøgelse af lymfomer**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne gennemfører undersøgelsen af lymfomer igen i 2009 og indberetter resultaterne til referencemedlemsstaterne.

### **3. Registerundersøgelse (C2311)**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne indsender halvårlige opdateringer til referencemedlemsstaterne vedrørende den 10-års prospektive observeringskohorteundersøgelse med henblik på at vurdere risikoen for systemisk kræft hos pædiatriske patienter.

### **4. Undersøgelse C2308**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlægger en reanalyse af dataene fra denne case control-undersøgelse med henblik på at vurdere risikoen for non-melanom hudkræft. Tidsplanen vil afhænge af reanalysens omfang, hvilket vil blive yderligere afklaret i samarbejde med referencemedlemsstaterne.

### **5. Farmakologiske/virkningsmekanistiske undersøgelser**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne indberetter resultaterne af alle planlagte mekanistiske undersøgelser som del af risikostyringsplanen (Risk Management Plan). Ud fra disse resultater skal nødvendigheden af yderligere undersøgelser igen drøftes med referencemedlemsstaterne.

### **6. Uafhængig DSMB**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne opretter et uafhængigt udvalg til overvågning af datasikkerhed (Data Safety Monitoring Board - DSMB) med henblik på at vurdere sikkerheden af pimecrolimus hver sjette måned baseret på al tilgængelig sikkerhedsinformation fra kliniske forsøg, farmakoepidemiologi samt overvågningsdata indhentet efter markedsføringen. DSMB sammensættes af uafhængige læger med ekspertise i dermatologi, pædiatrisk medicin, immunologi, epidemiologi og onkologi. Udvalget mødes to gange om året og gennemgår alle kliniske forsøg, farmakoepidemiologi samt sikkerhedsdata fremskaffet efter markedsføringen i forbindelse med pimecrolimus. DSMB udarbejder en ekspertrapport hver sjette måned, som fremsendes til alle nationale kompetente myndigheder i EU og vedhæftes den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (Periodic Safety Update Report - PSUR). Den første rapport vil blive udsendt i 2007, og dette krav vil blive revurderet regelmæssigt.

**7. Patienters HIV-status, HTLV-1 for T-celle lymfomer og EVB status for B-celle lymfomer**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlægger, hvis sådanne er tilgængelige, immunstatus og serologidata i forbindelse med indberetning af individuelle tumorer til de lovgivende myndigheder og i de regelmæssige PSUR'er.

**8. PSUR'er**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne bør fortsætte med at indsende halvårslige PSUR'er. Dette vil regelmæssigt blive taget op til fornyet vurdering.

Tilfælde af tumorer og herpes zoster bør overvåges løbende, og regelmæssige opdateringer bør tilvejebringes i PSUR'erne.

**9. Risikostyringsplan**

I overensstemmelse med "Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005)", indsender indehaverne af markedsføringstilladelseerne en fyldestgørende risikostyringsplan til referencemedlemsstaterne.

**10. Brugen af pimecrolimus i EU i forhold til i USA**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne klarlægger de tilsyneladende eksisterende forskelle i brugen af pimecrolimus i USA i forhold til i EU.

**11. Måling af off-label brug hos patienter uden atopisk dermatitis**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne måler brugen af Elidel hos patienter uden atopisk dermatitis og indberetter resultaterne på årlig basis. Dette bør omfatte alle aldersgrupper, inklusive børn under 2 år.

**12. Måling af off label-brug hos patienter under 2 år med atopisk dermatitis.**

Indehaverne af markedsføringstilladelseerne måler off label-brugen af pimecrolimus hos patienter under 2 år.