

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Name	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung
Österreich	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Österreich	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Belgien	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Elidel 1%	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Belgien	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Isaplic 1%	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Tschechische Republik	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Tschechische Republik	Elidel 1% Krém	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Zypern	Elidel cream 1%	1%	Creme 15 g	Anwendung auf der Haut
Zypern	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Zypern	Elidel cream 1%	1%	Creme 30 g	Anwendung auf der Haut
Dänemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dänemark	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Dänemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dänemark	Aregen	1%	Creme	Anwendung auf der Haut

Dänemark	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dänemark	Velov	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Estland	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finnland	Elidel	1% Creme	Creme	Anwendung auf der Haut
Finnland	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finnland	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Frankreich	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Elidel	1%	Creme 15 g	Anwendung auf der Haut
Frankreich	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Elidel	1%	Creme 30 g	Anwendung auf der Haut
Frankreich	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Elidel	1%	Creme 60 g	Anwendung auf der Haut
Frankreich	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankreich	Elidel	1%	Creme 100 g	Anwendung auf der Haut
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Elidel 1% Creme	10 mg/ 1g	Creme	Anwendung auf der Haut

Deutschland	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Deutschland	Douglan 1% Creme	10 mg/ 1g	Creme	Anwendung auf der Haut
Deutschland	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Velov 1% Creme	10 mg/ 1g	Creme	Anwendung auf der Haut
Griechenland	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfofi GR-14451 Athens Griechenland	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Griechenland	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfofi GR-14451 Athens Griechenland	Aregen	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Ungarn	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók-Ház, V. em. Ungarn	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Creme	Anwendung auf der Haut
Island	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dänemark	Elidel cream 1%	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Italien	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Italien	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Ombex	1%	Creme	Anwendung auf der Haut

Lettland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finnland	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Litauen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finnland	Elidel	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Elidel 1% Creme	10 mg/ 1g	Creme	Anwendung auf der Haut
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Vereinigtes Königreich	Elidel	1% w/w	Creme	Anwendung auf der Haut
Norwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegen	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Elidel	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Creme	Anwendung auf der Haut

Slowakei	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tschechische Republik	Elidel 1%	10mg in 1g (1%)	Creme	Anwendung auf der Haut
Slowenien	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Deutschland	Elidel	1%	Creme	Anwendung auf der Haut
Spanien	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Elidel 1 % cream	1 %	Creme	Anwendung auf der Haut
Spanien	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Creme	Anwendung auf der Haut
Spanien	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Rizan 1 % cream	1 %	Creme	Anwendung auf der Haut
Schweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Schweden	Elidel	1% Creme	Creme	Anwendung auf der Haut
Niederlande	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Niederlande	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg pro g	Creme	Anwendung auf der Haut
Vereinigtes Königreich	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Vereinigtes Königreich	Elidel 1% Cream	1% w/w	Creme	Anwendung auf der Haut

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE PIMECROLIMUS ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Pimecrolimus ist ein Calcineurin-Inhibitor, der als Cremeformulierung in einer Konzentration von 1% zugelassen ist. Pimecrolimus wurde anfangs für die Anwendung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis (AD) im Alter ab 2 Jahren zur kurzfristigen Behandlung von Zeichen und Symptomen und zur intermittierenden Langzeitbehandlung zur Prävention der Progression zu akuten Schüben zugelassen.

Dänemark ersuchte den CHMP um ein Gutachten zum Nutzen-Risiko-Profil von Pimecrolimus unter Berücksichtigung von Wirksamkeits- und Sicherheitsfragen im Hinblick auf das potenzielle Krebsrisiko. Daraufhin prüfte der CHMP Daten zur Wirksamkeit und die verfügbaren Daten zum erwähnten Sicherheitsproblem, u. a. Berichte über den Zeitraum nach der Markteinführung, Daten aus nichtklinischen Studien, klinischen Prüfungen und epidemiologischen Studien.

Was die Wirksamkeit betrifft, so ist Pimecrolimus weniger wirksam als die Primärbehandlung für das AD (topische Corticosteroide). Deshalb empfahl der CHMP die Beschränkung der therapeutischen Indikationen auf Patienten, bei denen die Behandlung mit topischen Corticosteroiden entweder nicht ratsam oder nicht möglich ist. Gründe hierfür können eine Unverträglichkeit von topischen Corticosteroiden, mangelnde Wirkung von topischen Corticosteroiden und die Anwendung im Bereich von Gesicht und Hals sein, wo die längere intermittierende Behandlung mit topischen Corticosteroiden unangebracht ist.

Die langfristige intensive systemische Immunsuppression bei Transplantationspatienten nach systemischer Verabreichung von Calcineurin-Inhibitoren ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Lymphomen und Hautmalignomen assoziiert. Die systemische Exposition ist bei der topischen Anwendung von Pimecrolimus begrenzt. Eine lokale immunsuppressive Wirkung in der Haut ist jedoch nicht auszuschließen.

Fallberichte über Malignome (einschließlich kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL) und Hautkrebs) sind während der klinischen Entwicklung und der Zeit nach der Markteinführung im Zusammenhang mit der Anwendung von topischem Pimecrolimus gemeldet worden. Die berichteten Malignome waren von sehr unterschiedlicher Genese und Lokalisation. Die Dauer der Exposition gegenüber Pimecrolimus-Creme bis zur Diagnose des Malignoms war ebenfalls in allen Fällen unterschiedlich, und es konnte kein spezifischer Trend festgestellt werden. Der CHMP war sich einig, dass diese Hautmalignome eine AD vortäuschen können und dass ihre Diagnose schwierig sein kann. Nach Prüfung der vorliegenden Daten kam der CHMP jedoch zu dem Schluss, dass ein potenzieller Zusammenhang mit der Anwendung von Pimecrolimus nicht auszuschließen sei.

Der CHMP prüfte auch die verfügbaren Daten aus klinischen Prüfungen und epidemiologischen Studien. Der CHMP war der Ansicht, dass die Daten aus den berichteten epidemiologischen Studien zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Schlussfolgerungen über das potenzielle Risiko für Malignome erlauben. Diese Daten sind im Allgemeinen nicht schlüssig, und die Studien haben Schwächen, die ihre Interpretation einschränken. Die Hauptgründe sind eine zu kurze Dauer der Exposition, eine zu kurze Dauer der Nachbeobachtung und methodische Mängel. Es müssen gewisse Änderungen an den Studiendesigns vorgenommen werden, und es ist zusätzliche Zeit erforderlich, damit Pimecrolimus von mehr Patienten angewendet werden kann, die ausreichend lange nachbeobachtet werden können.

In Anbetracht der bisher verfügbaren Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Langzeitsicherheit von Pimecrolimus genauer belegt werden muss. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat bereits einen Plan zur Sicherheitsüberwachung erstellt, um die Langzeitsicherheit von Pimecrolimus genauer zu beurteilen, einschließlich eines Registers bei pädiatrischen Patienten.

Der CHMP äußerte auch Bedenken wegen des Ausmaßes der Anwendung von topischem Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren (nicht zugelassen), wenn sich das Immunsystem noch entwickelt. Deshalb forderte der CHMP, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geeignete Maßnahmen treffen sollte, um sicherzustellen, dass Elidel in dieser Altersgruppe nicht verwendet wird.

Der Ausschuss kam außerdem zu dem Schluss, dass die Produktinformationen Warnhinweise auf das potenzielle Risiko für Malignome enthalten sollten und auf die Anwendung als Mittel der zweiten Wahl.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Arzneimittel, die topisches Pimecrolimus enthalten.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Pimecrolimus-Creme bei der Behandlung der leichten bis mittelschweren atopischen Dermatitis wirksam ist; nach Ansicht des CHMP sollten die therapeutischen Indikationen auf Patienten beschränkt werden, bei denen eine Behandlung mit topischen Corticosteroiden nicht ratsam oder nicht möglich ist.
- Der Ausschuss räumte ein, dass Fälle von Malignomen (einschließlich Hautkrebs und Lymphome) bei Patienten, die mit Pimecrolimus-Creme behandelt wurden, berichtet worden sind. In Anbetracht der verfügbaren Daten (präklinische, klinische und epidemiologische Daten) kam der CHMP zu dem Schluss, dass ein potenzieller Zusammenhang mit der Anwendung von Pimecrolimus nicht ausgeschlossen werden kann und daher weitere Daten erforderlich sind, um ein annehmbares Langzeitsicherheitsprofil sicherzustellen.
- Der Ausschuss bewertete deshalb das Nutzen-Risiko-Profil von Arzneimitteln, die Pimecrolimus-Creme enthalten, als günstig bei der „Behandlung von Patienten im Alter ab 2 Jahren mit leichter bis mittelschwerer atopischer Dermatitis, bei denen die Behandlung mit topischen Corticosteroiden nicht ratsam oder nicht möglich ist. Gründe hierfür können eine Unverträglichkeit von topischen Corticosteroiden, mangelnde Wirkung von topischen Corticosteroiden und die Anwendung im Bereich von Gesicht und Hals sein, wo die längere intermittierende Behandlung mit topischen Corticosteroiden unangebracht ist“. Außerdem kam der CHMP zu dem Schluss, dass die folgenden Informationen in die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und die betreffenden Abschnitte der Packungsbeilagen aufgenommen werden sollten:
 - Die Behandlung mit Pimecrolimus-Creme sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der atopischen Dermatitis eingeleitet werden.
 - Die Behandlung sollte intermittierend und nicht kontinuierlich sein.
 - Ein Hinweis darauf, dass Pimecrolimus nicht auf Läsionen aufgetragen werden sollte, die als potenziell maligne oder prämaligne betrachtet werden.
 - Pimecrolimus-Creme sollte nicht bei immungeschwächten Erwachsenen oder Kindern angewendet werden.
 - Ein Hinweis darauf, dass Pimecrolimus-Creme nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden darf.

- Ein Hinweis darauf, dass Fälle von Malignomen im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung gemeldet wurden.

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, deren geänderte Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilagen in Anhang III enthalten sind, empfohlen.

ANHANG III

Anmerkung: Dieser Anhang III (Zusammenfassung der Produktmerkmale, Etikettierung und Packungsbeilage) entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel, die Pimecrolimus enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten den Anhang III gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass Anhang III nicht dem endgültigen Text entspricht.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{Name (Phantasiebezeichnung)}

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 g Creme enthält 10 mg Pimecrolimus.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme.

Weißlich und homogen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Patienten ab 2 Jahren mit leichtem oder mittelschwerem atopischen Ekzem, wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden entweder nicht angebracht oder nicht möglich ist, wie z.B. bei:

- Unverträglichkeit gegenüber topischen Kortikosteroiden;
- mangelnder Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden;
- Anwendung im Gesicht und Halsbereich, wo eine intermittierende Langzeitbehandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht empfehlenswert ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des atopischen Ekzems haben.

{Name (Phantasiebezeichnung)} kann zur Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen des atopischen Ekzems angewendet werden sowie zur intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} sollte begonnen werden, sobald die ersten Anzeichen und Symptome eines atopischen Ekzems auftreten. {Name (Phantasiebezeichnung)} sollte nur auf betroffene Bereiche mit atopischem Ekzem aufgetragen werden. Während eines Krankheitsschubs sollte die Behandlungsperiode mit {Name (Phantasiebezeichnung)} so kurz wie möglich sein. Der Patient oder der behandelnde Arzt sollte die Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} beenden, sobald die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind. Die Behandlung sollte intermittierend, kurzzeitig und nicht kontinuierlich erfolgen. {Name (Phantasiebezeichnung)} sollte zweimal täglich dünn auf die betroffenen Bereiche aufgetragen werden.

Daten aus klinischen Studien unterstützen eine intermittierende Behandlung mit {Name (Phantasiebezeichnung)} über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten.

Ist nach 6 Wochen keine Besserung zu erkennen oder tritt eine Exazerbation ein, sollte {Name (Phantasiebezeichnung)} nicht weiter angewendet werden. Die Diagnose „atopisches Ekzem“ sollte überprüft und weitere Therapieoptionen in Betracht gezogen werden.

Erwachsene

{{Name (Phantasiebezeichnung)}} wird in einer dünnen Schicht zweimal täglich auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen und dann sanft und vollständig verrieben. Die betroffenen Hautregionen werden solange mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} behandelt, bis sie vollständig abgeheilt sind, dann sollte die Behandlung ausgesetzt werden.

{{Name (Phantasiebezeichnung)}} kann mit Ausnahme der Schleimhäute auf allen Hautarealen angewendet werden, einschließlich Kopf, Gesicht, Hals und intertriginösen Bereichen. {{Name (Phantasiebezeichnung)}} sollte nicht unter Okklusion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Zur Langzeittherapie des atopischen Ekzems sollte die Behandlung mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} unmittelbar nach Auftreten der ersten Anzeichen und Symptome des atopischen Ekzems beginnen, um den Ausbruch akuter Ekzemschübe zu verhindern. {{Name (Phantasiebezeichnung)}} sollte zweimal täglich angewendet werden.

Rückfettende Pflegepräparate können unmittelbar nach der Anwendung von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} verwendet werden.

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen, bis weitere Daten verfügbar sind.

Für Kinder (2–11 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre) gilt die gleiche Dosierung und Art der Anwendung wie für Erwachsene.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder darüber) wird selten ein atopisches Ekzem beobachtet. Die klinischen Studien mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} schlossen keine ausreichende Anzahl an Patienten dieser Altersklasse ein, um festzustellen, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich auf die Behandlung ansprechen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pimecrolimus, andere Makrolaktame oder einen der sonstigen Bestandteile. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

{{Name (Phantasiebezeichnung)}} soll nicht bei Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche angewendet werden oder bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie.

Der Langzeiteffekt auf die lokale Immunantwort der Haut und auf die Inzidenz von malignen Hautveränderungen ist nicht bekannt. {{Name (Phantasiebezeichnung)}} sollte nicht auf potentiell maligne oder prä-maligne Hautläsionen aufgetragen werden.

{{Name (Phantasiebezeichnung)}} darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung des klinisch infizierten atopischen Ekzems mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} wurde nicht evaluiert. Bevor die Behandlung mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} begonnen wird, sollten klinische Infektionen der betroffenen Stellen abgeklungen sein.

Patienten mit atopischem Ekzem sind anfällig gegenüber oberflächlichen Hautinfektionen wie Eczema herpeticum (Kaposi-varizellen-ähnliche Eruption). Eine Behandlung mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} kann deshalb mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion

oder ein Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist.

Bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem kann das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} erhöht sein.

Die Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} kann zu leichten und vorübergehenden Reaktionen am Anwendungsort, wie Wärmegefühl und/oder Brennen führen. Falls ausgeprägte Hautreaktionen an der Anwendungsstelle auftreten, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung neu abgeschätzt werden.

Der Kontakt mit Augen und Schleimhäuten sollte vermieden werden. Bei versehentlicher Anwendung an diesen Bereichen sollte die Creme sorgfältig abgewischt und/oder mit Wasser abgewaschen werden.

Der behandelnde Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

{(Name (Phantasiebezeichnung))} enthält Cetylalkohol und Stearylalkohol, die örtliche Hautreaktionen hervorrufen können. {(Name (Phantasiebezeichnung))} enthält weiterhin Propylenglykol, das Hautirritationen hervorrufen kann.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} enthält den Wirkstoff Pimecrolimus, einen Calcineurin-Inhibitor. Eine längere systemische Exposition durch systemische Anwendung von Calcineurin-Inhibitoren bei transplantierten Patienten wirkt stark immunsuppressiv und erhöht das Risiko, Lymphome und maligne Hautveränderungen zu entwickeln.

Während der Anwendung von Pimecrolimus Creme wurde bei Patienten über Fälle von Malignität berichtet, wie z.B. kutane und andere Lymphome sowie Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch wurden bei Patienten mit atopischem Ekzem unter der Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} keine signifikanten systemischen Pimecrolimus-Spiegel nachgewiesen.

Populationen mit möglicherweise erhöhtem Risiko für systemische Exposition

{(Name (Phantasiebezeichnung))} wurde nicht bei Patienten mit Netherton-Syndrom untersucht. Wegen einer möglicherweise verstärkten systemischen Resorption des Wirkstoffs Pimecrolimus wird {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei Netherton-Syndrom nicht empfohlen.

Da die Sicherheit von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei Patienten mit Erythrodermie nicht gesichert ist, kann die Anwendung des Arzneimittels bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen werden.

Die Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} unter Okklusion wurde an Patienten nicht untersucht. Okklusionsverbände werden nicht empfohlen.

Bei Patienten mit stark entzündeter und/oder beschädigter Haut können die systemischen Konzentrationen höher sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen zwischen {(Name (Phantasiebezeichnung))} und anderen Arzneimitteln wurden nicht systematisch untersucht. Pimecrolimus wird ausschließlich durch CYP 450 3A4 metabolisiert. Unter Berücksichtigung des minimalen Ausmaßes der Resorption sind

Wechselwirkungen von {(Name (Phantasiebezeichnung))} mit systemisch angewandten Arzneimitteln unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Die gegenwärtig vorliegenden Daten zeigen, dass {(Name (Phantasiebezeichnung))} gleichzeitig mit Antibiotika, Antihistaminika und Kortikosteroiden (oral/nasal/inhalativ) angewendet werden kann.

Aufgrund der minimalen Resorption ist bei einer Impfung eine mögliche systemische Interaktion unwahrscheinlich. Diese Interaktion wurde jedoch nicht untersucht. Daher wird bei Patienten mit ausgedehnter Erkrankung empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen.

Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunsuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie UVB, UVA, PUVA, Azathioprin oder Ciclosporin A.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} zeigt bei Tieren kein photokarzinogenes Potenzial (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} ausgedehnte Bestrahlungen der Haut durch ultraviolettes Licht - wie z. B. in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei schwangeren Frauen vor. In Tierstudien ergab die dermale Anwendung keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die embryonale/fetale Entwicklung. Nach oraler Gabe traten in Tierstudien reproduktionstoxische Wirkungen auf (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Wegen der minimalen Resorption von Pimecrolimus nach topischer Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} wird jedoch das potentielle Risiko beim Menschen als gering angesehen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Dennoch sollte {(Name (Phantasiebezeichnung))} während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Übergang von Pimecrolimus in die Muttermilch nach topischer Applikation wurden nicht durchgeführt und auch die Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei stillenden Frauen wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Pimecrolimus nach topischer Applikation in die Muttermilch übergeht.

Wegen der minimalen Resorptionsrate von Pimecrolimus nach topischer Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} wird jedoch das potentielle Risiko beim Menschen als gering angesehen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Dennoch sollten stillende Frauen {(Name (Phantasiebezeichnung))} mit Vorsicht anwenden.

Im Falle einer Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei stillenden Müttern darf die Creme nicht auf die Brust aufgetragen werden, um eine versehentliche orale Aufnahme durch den Säugling zu vermeiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

{(Name (Phantasiebezeichnung))} hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von ca. 19% der mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelten Patienten und von ca. 16% der

Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$, einschließlich Einzelfälle).

- Sehr häufig: Brennen an der Applikationsstelle.
- Häufig: Hautreaktionen an der Applikationsstelle (Reizungen, Juckreiz und Erytheme), Hautinfektionen (Follikulitis).
- Gelegentlich: Furunkel, Impetigo, Herpes simplex, Herpes zoster, Eczema herpeticum, Molluscum contagiosum, Papillome der Haut, Reaktionen an der Applikationsstelle wie Hautausschlag, Schmerz, Parästhesie, Schuppenbildung der Haut, Austrocknung, Ödeme und sich verschlechterndes Krankheitsbild.
- Selten: Alkoholunverträglichkeit (in den meisten Fällen traten vorübergehende Hautrötung, Exanthem, Brennen, Juckreiz oder Schwellung kurz nach der Einnahme von Alkohol auf), allergische Hautreaktionen (z.B. Dermatitis, Urtikaria).

Erfahrungen nach Markteinführung: Während der Anwendung von Pimecrolimus-Creme wurde bei Patienten über Fälle von Malignität berichtet, wie z.B. kutane und andere Lymphome sowie Hautkrebs (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} vor.

Es wurden keine Fälle versehentlicher Einnahme berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Dermatika, ATC Code: D11AX15

Nicht-klinische Pharmakologie

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolactam-Derivat von Ascomycin mit anti-inflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen.

Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die Kalzium-abhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert.

Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe anti-inflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Bei topischer Anwendung an Schweinen mit allergischer Kontakt-Dermatitis (ACD) ist Pimecrolimus genauso wirksam wie potente Kortikosteroide. Im Gegensatz zu Kortikosteroiden verursacht Pimecrolimus keine Hautatrophie bei Schweinen und beeinflusst auch nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Pimecrolimus beeinträchtigt weder die primäre Immunantwort, noch zeigen sich Einflüsse auf die Lymphknoten an Mäusen mit allergischer Kontaktdermatitis. Topisch angewendet penetriert Pimecrolimus ähnlich in die menschliche Haut wie Kortikosteroide, permeiert diese aber in weitaus geringerem Maße, was auf ein sehr geringes Potenzial zur systemischen Resorption hinweist.

Zusammenfassend weist Pimecrolimus ein hautselektives Profil auf, was sich von dem der Kortikosteroide unterscheidet.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von {(Name (Phantasiebezeichnung))} wurde durch Studien der Phase II und III an mehr als 2000 Patienten bewertet, die Säuglinge (≥ 3 Monate), Kinder, Jugendliche und Erwachsene einschlossen. Mehr als 1500 dieser Patienten wurden mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt, und mehr als 500 unterzogen sich Vergleichsbehandlungen entweder mit der {(Name (Phantasiebezeichnung))}-Cremegrundlage und/oder topischen Kortikosteroiden.

Kurzzeit (Akut-)Behandlung:

Kinder und Jugendliche: Zwei Placebo-kontrollierte Studien über 6 Wochen wurden an insgesamt 403 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren durchgeführt. Die Patienten wurden zweimal täglich mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt. Die Daten beider Studien wurden gemeinsam ausgewertet.

Säuglinge/Kleinkinder: Eine vergleichbare Studie über 6 Wochen wurde an 186 Patienten im Alter von 3-23 Monaten durchgeführt.

In diesen drei Studien über 6 Wochen wurde am Endpunkt folgende Wirksamkeit ermittelt:

Endpunkt	Kriterien	Kinder und Jugendliche			Kleinkinder		
		{(Name (Phantasiebezeichnung))} (N=267)	Vehikel (N=136)	p-Wert	{(Name (Phantasiebezeichnung))} (N=123)	Vehikel (N=63)	p-Wert
IGA*	Symptomlos oder fast symptomlos ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Verbesserung ²	59,9%	33%	Nicht bestimmt	68%	40%	Nicht bestimmt
Juckreiz	Nicht vorhanden oder gering	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°	Insgesamt (durchschnittliche Veränderung in %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°	Kopf/Hals (durchschnittliche Veränderung in %)	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

*Investigator Global Assessment (Gesamtbewertung durch Prüfarzt)

°Eczema Area Severity Index ((EASI) Index für Intensität und Ausmaß des atopischen Ekzems): Durchschnittliche Veränderung in % der klinischen Symptome (Erytheme, Infiltration, Exkoration, Lichenifikation) und der betroffenen Körperoberfläche

¹: p-Wert auf der Basis eines CMH-Tests nach Zentren stratifiziert (Cocheran/ Mantel/ Haenszel-Test)

²: Verbesserung=niedrigerer IGA-Wert als zu Studienbeginn

³: p-Wert basiert auf ANCOVA-Modell von EASI am Tag 43 (Endpunkt), Studienort und Behandlung wurden als Faktoren miteinbezogen und der Anfangszustand (Tag 1) EASI als Kovariante

Eine signifikante Verbesserung des Juckreizes wurde innerhalb der ersten Behandlungswoche bei 44% der Kinder und Jugendlichen und bei 70% der Kleinkinder beobachtet.

Erwachsene: Bei der Kurzzeitbehandlung (3 Wochen) von Erwachsenen mit mittlerem bis schwerem atopischen Ekzem war die Wirksamkeit von {(Name (Phantasiebezeichnung))} geringer als 0,1% Betamethason-17-valerat.

Langzeitbehandlung:

Zwei doppelblinde Studien zum Langzeit-Management der atopischen Dermatitis wurden an 713 Kindern und Jugendlichen (2–17 Jahre) und 251 Kleinkindern (3–23 Monate) durchgeführt. Untersucht wurde der Einsatz von {(Name (Phantasiebezeichnung))} als pharmakologisch wirksame Basistherapie.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} wurde bei den ersten Anzeichen von Juckreiz und Rötung angewendet, um die mit der atopischen Dermatitis verbundenen akuten Ekzemschübe zu verhindern. Nur bei starken Ekzemschüben, die mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} nicht ausreichend unter Kontrolle zu halten waren, wurde eine Behandlung mit einem mäßig potenten Kortikosteroid eingeleitet. Sobald die Kortikosteroid-Therapie zur Behandlung von starken Ekzemschüben begonnen wurde, wurde die Therapie mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} unterbrochen. Die Kontrollgruppe erhielt die {(Name (Phantasiebezeichnung))}-Cremegrundlage, um die Verblindung der Studie aufrecht zu erhalten.

Beide Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Krankheitsschübe ($p < 0,001$) bei Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))}; die Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} zeigte zudem eine bessere Wirksamkeit bei allen sekundären Zielparametern (Index für Intensität und Ausmaß des Ekzems, Gesamtbewertung durch Prüfarzt, Bewertung durch Patienten); der Juckreiz war durch {(Name (Phantasiebezeichnung))} innerhalb einer Woche unter Kontrolle. Eine größere Zahl von Patienten, die mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt wurden, war über 6 Monate [Kinder (61% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 34% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (70% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 33% in der Kontrollgruppe)] bzw. über 12 Monate [Kinder (51% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 28% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (57% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 28% in der Kontrollgruppe)] frei von akuten Ekzemschüben.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} reduzierte den Gebrauch von topischen Kortikosteroiden: Eine größere Zahl von Patienten, die mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt wurden, benutzten in den 12 Monaten keine Kortikosteroide [Kinder (57% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 32% in der Kontrollgruppe), Kleinkinder (64% mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} gegenüber 35% in der Kontrollgruppe)]. Die Wirksamkeit von {(Name (Phantasiebezeichnung))} blieb über die gesamte Behandlungszeit unverändert.

Eine randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Design, Placebo-kontrollierte Studie über 6 Monate mit gleichem Design wurde an 192 Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt. Topische Kortikosteroid-Arzneimittel wurden während $14,2 \pm 24,2\%$ der Tage der 24-wöchigen Behandlungsdauer in der {(Name (Phantasiebezeichnung))}-Gruppe und während $37,2 \pm 34,6\%$ der Tage in der Kontrollgruppe gegeben ($p < 0,001$). Insgesamt 50,0% der mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelten Patienten zeigten keinerlei Ekzemschübe im Vergleich zu 24,0% der Patienten in der Kontrollgruppe.

Um {(Name (Phantasiebezeichnung))} mit 0,1% Triamcinolonacetonid-Creme (zur Anwendung am Rumpf und den Extremitäten) und 1% Hydrocortisonacetat-Creme (zur Anwendung im Gesicht, am Hals und auf intertriginösen Bereichen) zu vergleichen, wurde über ein Jahr eine doppelblinde Studie an Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem durchgeführt. Sowohl {(Name (Phantasiebezeichnung))} als auch die topischen Kortikosteroide wurden ohne Einschränkungen angewendet. Die Hälfte der Patienten in der Kontrollgruppe erhielten über mehr als 95% der Studientage topische Kortikosteroide. Bei der Langzeittherapie (52 Wochen) von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem wies {(Name (Phantasiebezeichnung))} eine geringere Wirksamkeit auf als 0,1% Triamcinolonacetonid-Creme (zur Anwendung am Rumpf und den Extremitäten) und 1% Hydrocortisonacetat-Creme (zur Anwendung im Gesicht, am Hals und auf intertriginösen Bereichen).

Die klinischen Langzeitstudien erstreckten sich über die Dauer von 1 Jahr. Klinische Daten über einen längeren Zeitraum stehen nicht zur Verfügung.

Eine häufigere Applikation als zweimal täglich wurde nicht untersucht.

Spezielle Studien

Verträglichkeitsstudien zeigten, dass {(Name (Phantasiebezeichnung))} weder ein kontaktsensibilisierendes, noch phototoxisches oder photosensibilisierendes Potenzial aufweist, noch zeigten sie eine irgendwie geartete kumulative Reizung.

Das atrophogene Potenzial von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei Menschen wurde im Vergleich zu mittel- und hochpotenten topischen Steroiden (Betametason-17-valerat 0,1% Creme, Triamcinolonacetonid 0,1% Creme) und Cremegrundlage an sechzehn gesunden Freiwilligen über 4 Wochen untersucht. Beide topischen Kortikosteroide bewirkten eine signifikante Reduktion der Hautdicke (gemessen mit Echographie). {(Name (Phantasiebezeichnung))} und die Grundlage hingegen riefen keine Verringerung der Hautdicke hervor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ergebnisse aus Tierstudien

Die Bioverfügbarkeit von Pimecrolimus bei Zwergschweinen nach einer Einmal-Applikation auf die Haut betrug 0,03% (bei Anwendung über 22 Stunden unter Semiokklusion). Die Menge an aktivem, wirkstoffverwandten Material in der Haut (fast ausschließlich nicht metabolisiertes Pimecrolimus) blieb am Anwendungsort über 10 Tage praktisch konstant.

Ergebnisse aus Humanstudien

Resorption bei Erwachsenen

Die systemische Exposition gegenüber Pimecrolimus wurde an zwölf erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht, die 3 Wochen lang zweimal täglich mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt wurden. Die von der Krankheit betroffene Körperoberfläche (BSA: body surface area) dieser Patienten schwankte zwischen 15–59%. 77,5% der gemessenen Blutkonzentrationen an Pimecrolimus lagen unter 0,5 ng/ml, und 99,8% der gesamten Proben lagen unter 1 ng/ml. Die höchste Konzentration an Pimecrolimus im Blut lag bei 1,4 ng/ml bei einem Patienten.

Bei 40 erwachsenen Patienten, deren betroffene Körperoberfläche anfangs bei 14–62% lag und die über 1 Jahr mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt wurden, waren 98% der Blutspiegel von Pimecrolimus niedriger als 0,5 ng/ml. Nur bei 2 Patienten wurde in der 6. Behandlungswoche ein maximaler Blutspiegel von 0,8 ng/ml gemessen. Während der 12-monatigen Behandlung wurde bei keinem Patienten ein Anstieg der Blutspiegel über die Zeit beobachtet. Bei 8 erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis, bei denen die AUC quantifizierbar war, lag die AUC_(0–12 h) im Bereich von 2,5 bis 11,4 ng·h/ml.

Resorption bei Kindern

Die systemische Exposition gegenüber Pimecrolimus wurde an 58 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 14 Jahren untersucht. Die betroffene Körperoberfläche variierte zwischen 10–92%. Diese Kinder wurden über 3 Wochen zweimal täglich mit {(Name (Phantasiebezeichnung))} behandelt, und 5 von ihnen wurden ein Jahr lang nach Bedarf weiterbehandelt.

Die Blutspiegel von Pimecrolimus waren durchweg niedrig – unabhängig vom Ausmaß der behandelten Hautläsionen oder der Therapiedauer. Sie lagen in der gleichen Größenordnung wie bei erwachsenen Patienten. Ca. 60% der Pimecrolimus-Blutspiegel waren niedriger als 0,5 ng/ml, und 97% aller Proben lagen unter 2 ng/ml. Die höchsten Blutspiegel, die an 2 pädiatrischen Patienten im Alter von 8 Monaten bzw. 14 Jahren gemessen wurden, lagen bei 2,0 ng/ml.

Bei Kleinkindern (3 bis 23 Monate) lag der höchste gemessene Blutspiegel bei einem Patienten bei 2,6 ng/ml. Bei den 5 Kindern, die über ein Jahr behandelt worden waren, waren die Blutspiegel durchweg niedrig (maximale gemessene Konzentration im Blut war 1,94 ng/ml bei 1 Patient). Bei keinem der Patienten stieg der Blutspiegel im Lauf der 12-monatigen Behandlungsdauer an.

Bei 8 pädiatrischen Patienten im Alter von 2–14 Jahren lagen die Werte der $AUC_{(0-12h)}$ im Bereich von 5,4 bis 18,8 ng·h/ml. Die Größenordnung der AUC zwischen Patienten mit ursprünglich <40% betroffener Körperoberfläche (BSA) und Patienten mit ursprünglich $\geq 40\%$ betroffener Körperoberfläche war vergleichbar.

Die maximal behandelte Körperoberfläche lag bei 92% in klinisch-pharmakologischen Studien und bei 100% in klinischen Studien der Phase III.

Distribution, Metabolismus und Exkretion

Aufgrund der Hautselektivität sind die Blutspiegel von Pimecrolimus nach topischer Anwendung sehr niedrig. Der Metabolismus von Pimecrolimus nach topischer Anwendung konnte daher nicht untersucht werden.

Nach oraler Gabe einer Einzel-Dosis von radioaktiv markiertem Pimecrolimus an gesunde Probanden war nicht-verstoffwechseltes Pimecrolimus die hauptsächlich im Blut vorkommende und vom Wirkstoff herrührende Substanz, und es fanden sich zahlreiche unbedeutende Metaboliten mit mäßiger Polarität, die O-Demethylierungs- und Oxygenierungsprodukten zugeordnet wurden.

Die durch den Wirkstoff eingebrachte Radioaktivität wurde in erster Linie über die Fäzes (78,4%) ausgeschieden, und nur ein kleiner Teil (2,5%) wurde im Urin wiedergefunden. Die Wiederfindungsrate der Radioaktivität lag bei 80,9%. Nicht-verstoffwechselter Wirkstoff wurde im Urin nicht nachgewiesen, und weniger als 1% der Radioaktivität in den Fäzes wurde durch nicht-verstoffwechseltes Pimecrolimus hervorgerufen.

In der menschlichen Haut wurde *in vitro* kein Metabolismus von {(Name (Phantasiebezeichnung))} festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle Studien zur Toxizität bei wiederholter Anwendung, Reproduktions-Toxizität und Kanzerogenität nach oraler Gabe führten erst bei solchen Expositionen zu Effekten, die weit über der klinisch bedeutsamen Exposition beim Menschen lagen und daher von vernachlässigbarer klinischer Signifikanz sind. Pimecrolimus hat kein genotoxisches, antigenes, phototoxisches, photoallergenes oder photokanzerogenes Potenzial. Nach dermalen Applikation waren Studien zur embryonalen/fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen und Studien zur Kanzerogenität an Mäusen und Ratten negativ.

Effekte auf die Fortpflanzungsorgane und eine veränderte Wirkung von Sexualhormonen wurden in Toxizitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten nach oraler Mehrfachgabe von 10 bzw. 40 mg/kg/Tag beobachtet (entsprechend dem 20- bis 60fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung). Dies wird durch die Befunde der Fertilitäts-Studie bestätigt. Der No Observed Adverse Effect Level (NOAEL), d. h. die Dosis, bei der keine negativen Effekte auf die weibliche Fruchtbarkeit beobachtet wurden, betrug 10 mg/kg/Tag (entsprechend dem 20fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung). In Studien zur Embryo-Toxizität an Kaninchen wurde nach oraler Gabe von 20 mg/kg/Tag (entsprechend dem 7fachen Wert der maximalen menschlichen Exposition nach dermalen Anwendung) eine höhere Resorptionsrate, verbunden mit einer höheren Toxizität für das Muttertier, beobachtet; die durchschnittliche Anzahl lebender Feten pro Wurf blieb jedoch unverändert.

In einer oralen Toxizitätsstudie an Affen über 39 Wochen wurde ein dosis-abhängiger Anstieg der Inzidenz von Lymphomen bei allen Dosierungen beobachtet. Nach Abbruch der Behandlung zeigte sich bei wenigen Tieren eine Besserung und/oder zumindest eine teilweise Reversibilität dieser Effekte. Da ein NOAEL nicht angegeben werden kann, ist eine Abschätzung des Sicherheitsabstandes zwischen einer nicht-karzinogenen Konzentration bei Affen und der Exposition der Patienten nicht möglich. Die systemische Exposition von 15 mg/kg/Tag (LOAEL) war 31 mal höher als die höchste Maximalexposition, die beim Menschen (pädiatrischer Patient) beobachtet wurde. Ein Risiko für den

Menschen kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da das Potential einer lokalen Immunsuppression bei Langzeitanwendung von Pimecrolimus Creme nicht bekannt ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mittelkettige Triglyceride
(Z)-Octadec-9-en-1-ol
Propylenglycol
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Glycerolmono/dispeisefettsäureester
Natriumcetylstearylsulfat
Benzylalkohol
Citronensäure
Natriumhydroxid
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre. Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: 12 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumtube mit einem Phenol-Epoxid-Innenschutzlack und einem Schraubdeckel aus Polypropylen.

Tuben mit 15, 30, 60 und 100 g.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Rückfettende Pflegepräparate können zusammen mit {(Name (Phantasiebezeichnung)} verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

7. INHABER DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

<<Datum der Überarbeitung>>

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

{ART/TYP}

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<{Name (Phantasiebezeichnung)}> 1% Creme

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Annex I) Stärke Darreichungsform}>
<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Pimecrolimus

2. WIRKSTOFF(E)

1 g Creme enthält 10 mg Pimecrolimus.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Creme

Tuben mit 15, 30, 60 und 100 Gramm. [ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Anwendung auf der Haut.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis { MM/JJJJ }

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Tragen Sie {(Name (Phantasiebezeichnung))} in einer dünnen Schicht auf die betroffenen Hautstellen auf, so dass diese vollständig bedeckt sind.

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

{Name (Phantasiebezeichnung)} 1% Creme
Pimecrolimus

Anwendung auf der Haut

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis { MM/JJJJ }

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Tuben mit 15, 30, 60 und 100 Gramm. [ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

8. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

9. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

<{Name (Phantasiebezeichnung)}> 1% Creme

<{Name (Phantasiebezeichnung) und zugehörige Namen (siehe Annex I) Stärke Darreichungsform}>
<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Pimecrolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung von {Name (Phantasiebezeichnung)} beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme beachten?
3. Wie ist {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST {(NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG))} CREME UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme ist eine weiße, geruchlose, nicht färbende und leicht zu verteilende Creme, die 1% (Gewichtsprozent) Pimecrolimus enthält. Sie enthält keine Steroide.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme behandelt spezifisch eine Entzündung der Haut, die als atopische Dermatitis (atopisches Ekzem) bezeichnet wird. Sie wirkt in den Hautzellen, in denen die Entzündung, die charakteristische Rötung und der Juckreiz eines Ekzems entstehen.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme ist in Tuben mit 15 g, 30 g, 60 g und 100 g verfügbar.

Die Creme wird angewendet, um bei Kindern (ab 2 Jahren), Jugendlichen und Erwachsenen die Anzeichen und Symptome eines leichten oder mittelschweren Ekzems (z. B. Rötung und Juckreiz) zu behandeln. Wenn sie frühzeitig zur Behandlung der ersten Anzeichen und Symptome angewendet wird, kann sie den Ausbruch schwerer Krankheitsschübe verhindern.

{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme darf nur angewendet werden, wenn andere verschreibungspflichtige Arzneimittel oder rückfettende Pflegepräparate bei Ihnen nicht wirksam waren, oder wenn Ihr Arzt Ihnen empfiehlt, keine anderen verschreibungspflichtigen Arzneimittel anzuwenden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON {(NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG))} CREME BEACHTEN?

Befolgen Sie bitte sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes.

Lesen Sie die folgenden Informationen, bevor Sie {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme anwenden.

{{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Pimecrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile von {{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme sind.
- wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist (wenn Sie immunsupprimiert sind).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von {{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme ist erforderlich,

{{(Name (Phantasiebezeichnung))} ist nicht für Kinder unter 2 Jahren zugelassen. Deshalb sollte es in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt.

{{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme darf nur bei atopischer Dermatitis angewendet werden. Wenden Sie es nicht bei anderen Hauterkrankungen an.

{{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme ist nur zur äußerlichen Anwendung bestimmt. Wenden Sie es nicht in der Nase, in den Augen oder in der Mundhöhle an. Falls die Creme versehentlich auf diese Bereiche aufgetragen wurde, sollte sie sorgfältig abgewischt und/oder mit Wasser abgewaschen werden. Achten Sie darauf, die Creme nicht zu schlucken oder sie versehentlich in den Mund zu bringen, wenn sie z.B. auf die Hände aufgetragen wird.

Tragen Sie die Creme nicht auf Hautbereiche auf, die von einer akuten Virusinfektion betroffen sind, wie z.B. Fieberbläschen (Herpes simplex) oder Windpocken.

Wenn Ihre Haut infiziert ist, kann Ihr Arzt Ihnen ein geeignetes Arzneimittel verordnen, um die Infektion zu behandeln. Wenn die Infektion an den behandelten Stellen abgeklungen ist, kann eine Behandlung mit {{(Name (Phantasiebezeichnung))} begonnen werden. Wenn während der Behandlung mit {{(Name (Phantasiebezeichnung))} eine Hautinfektion auftritt, sollten Sie Ihren Arzt informieren. Ihr Arzt kann Sie bitten, die Anwendung von {{(Name (Phantasiebezeichnung))} zu unterbrechen, bis die Infektion ausreichend unter Kontrolle ist.

Unter {{(Name (Phantasiebezeichnung))} kann das Risiko für eine schwere Herpes-simplex-Hautinfektion (Eczema herpeticum) erhöht sein. Falls sich irgendwo an Ihrem Körper schmerzhafte Bläschen bilden, wenden Sie sich deshalb sofort an Ihren Arzt. Die Behandlung mit {{(Name (Phantasiebezeichnung))} sollte unterbrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

{{(Name (Phantasiebezeichnung))} kann an der Anwendungsstelle Reaktionen wie Wärmegefühl und/oder Brennen verursachen. Diese Reaktionen sind normalerweise leicht und dauern nur kurze Zeit an. Bei ausgeprägten Reaktionen auf {{(Name (Phantasiebezeichnung))} benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt.

Bedecken Sie die behandelte Haut nicht mit Bandagen, Verbänden oder Binden, wenn Sie {{(Name (Phantasiebezeichnung))} anwenden. Sie können jedoch weiterhin normale Kleidung tragen.

Vermeiden Sie während der Behandlung mit {{(Name (Phantasiebezeichnung))} übermäßige Sonnenbestrahlung, UV-Lampen oder Solarien. Wenn Sie sich nach dem Auftragen von {{(Name (Phantasiebezeichnung))} im Freien aufhalten, tragen Sie lockere Kleidung, verwenden Sie geeignete Sonnenschutzprodukte und halten Sie sich möglichst kurz in der Sonne auf.

Wenn Sie an einer Erythrodermie (Rötung nahezu am ganzen Körper) oder an einer Hauterkrankung mit der Bezeichnung Netherton-Syndrom leiden, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, bevor Sie eine Behandlung mit {{(Name (Phantasiebezeichnung))} beginnen.

Befragen Sie auch Ihren Arzt vor der Anwendung von {{(Name (Phantasiebezeichnung))}, wenn Sie unter bösartigen Hautveränderungen (Tumoren) leiden oder wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist (Immunsuppression), unabhängig von der Ursache.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind oder annehmen, dass Sie schwanger sein könnten. Sie sollten {{Name (Phantasiebezeichnung)}} nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie stillen, informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie {{Name (Phantasiebezeichnung)}} oder andere Arzneimittel anwenden. Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} nach dem Auftragen auf die Haut in die Muttermilch übertritt. Tragen Sie {{Name (Phantasiebezeichnung)}} nicht auf die Brüste auf, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen bekannt.

Bei Anwendung von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Wenn Sie an ausgedehnten Ekzemen leiden, muss vor einer Impfung möglicherweise die Behandlung mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} unterbrochen werden. Falls dies erforderlich ist, wird Ihr Arzt Sie darauf hinweisen.

{{Name (Phantasiebezeichnung)}} sollte nicht gleichzeitig mit einer UV-Lichttherapie (wie UVA, PUVA, UVB) angewendet werden, oder zusammen mit systemischen Arzneimitteln, die die Immunabwehr unterdrücken (wie z.B. Azathioprin oder Ciclosporin).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zum Einnehmen sind unwahrscheinlich.

3. WIE IST {{NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG)}} CREME ANZUWENDEN?

Wenden Sie {{Name (Phantasiebezeichnung)}} immer genau nach Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Sie können {{Name (Phantasiebezeichnung)}} auf allen Hautarealen anwenden, einschließlich Kopf, Gesicht und Hals, und auch auf Hautfalten. Tragen Sie die Creme folgendermaßen auf:

- Waschen Sie Ihre Hände und trocknen Sie sie ab.
- Öffnen Sie die Tube (vor der ersten Anwendung müssen Sie den Verschluss durchstoßen; verwenden Sie dazu den Dorn im Deckel der Tube).
- Drücken Sie etwas Creme aus der Tube auf Ihren Finger.
- Tragen Sie {{Name (Phantasiebezeichnung)}} in einer dünnen Schicht auf die betroffenen Hautstellen auf, so dass diese vollständig bedeckt sind.
- Tragen Sie die Creme nur auf Bereiche auf, die vom Ekzem betroffen sind.
- Reiben Sie sie sanft und vollständig ein.
- Verschließen Sie die Tube mit dem Deckel.

Die Creme sollte zweimal täglich aufgetragen werden, z.B. einmal morgens und einmal abends. Sie können rückfettende Pflegepräparate zusammen mit {{Name (Phantasiebezeichnung)}} anwenden. Wenn Sie rückfettende Pflegepräparate verwenden, sollten diese unmittelbar nach der Anwendung von {{Name (Phantasiebezeichnung)}} aufgetragen werden.

Baden, duschen oder schwimmen Sie nicht sofort nach dem Auftragen von {{Name (Phantasiebezeichnung)}}. Dadurch könnte die Creme abgewaschen werden.

Wie lange sollte {(Name (Phantasiebezeichnung))} angewendet werden?

Eine Langzeitbehandlung sollte intermittierend und nicht kontinuierlich durchgeführt werden. Beenden Sie die Behandlung mit {(Name (Phantasiebezeichnung))}, sobald die Symptome des Ekzems abgeheilt sind.

Wenden Sie die Creme so lange an wie von Ihrem Arzt verordnet.

Ist nach 6 Wochen Behandlungszeit keine Besserung zu erkennen oder tritt eine Verschlechterung des Ekzems ein, brechen Sie bitte die Behandlung ab und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Bei der Langzeitbehandlung des Ekzems sollten Sie mit der Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} unmittelbar beginnen, sobald Sie die ersten Anzeichen und Symptome (Rötung und Juckreiz) bemerken. Dadurch kann das Ausbrechen neuer Krankheitsschübe verhindert werden. Wenn wieder Anzeichen und Symptome auftreten, sollten Sie erneut mit der Behandlung beginnen.

Wenn Sie eine größere Menge von {(Name (Phantasiebezeichnung))} angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge der Creme aufgetragen haben, als Sie benötigen, wischen Sie diese einfach ab.

Wenn Sie die Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} vergessen haben

Wenn Sie die Anwendung der Creme vergessen haben, tragen Sie sie so bald als möglich auf und wenden sie dann weiter an wie gewohnt.

Wenn Sie versehentlich etwas {(Name (Phantasiebezeichnung))} verschlucken

Sollten Sie oder irgend jemand versehentlich etwas {(Name (Phantasiebezeichnung))} verschlucken, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Die häufigsten Nebenwirkungen von {(Name (Phantasiebezeichnung))} sind Reaktionen an der Anwendungsstelle (z.B. leichte Schmerzen). Solche Reaktionen sind im allgemeinen leicht/mäßig, treten zu Beginn der Behandlung auf und dauern nur eine kurze Zeit an.

Sehr häufige Nebenwirkungen, bei mehr als 1 von 10 Behandelten berichtet:

Wärmegefühl und/oder Brennen an der Anwendungsstelle.

Häufige Nebenwirkungen, bei zwischen 1 von 10 und 1 von 100 Behandelten berichtet:

Reizungen, Juckreiz und Hautrötungen an der Anwendungstelle. Hautinfektionen (z.B. Follikulitis).

Gelegentliche Nebenwirkungen, bei zwischen 1 von 100 und 1 von 1.000 Behandelten berichtet:

Hautinfektionen wie Impetigo (eine bakterielle Hautinfektion), Herpes simplex (Fieberbläschen), Herpes Zoster (Gürtelrose), Herpes simplex dermatitis (Eczema herpeticum), Dellwarzen (eine virale Hautinfektion), Warzen und Furunkel (Eiterbeulen). Reaktionen im Bereich der Anwendungsstelle wie Hautausschlag, Schmerzen, Kribbeln, leichte Schuppenbildung der Haut, Austrocknung, Schwellung und eine Verschlechterung der Symptome des Ekzems.

Seltene Nebenwirkungen, bei zwischen 1 von 1.000 und 1 von 10.000 Behandelten berichtet:

Vorübergehende Hautrötung, Hautausschlag, Brennen, Juckreiz oder Schwellung kurz nach der Einnahme von Alkohol. Allergische Hautreaktionen (z.B. Schwellung, Juckreiz oder Rötung).

Selten wurde während der Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} bei Patienten über Fälle von Tumoren wie Lymphome und Hautkrebs berichtet. Jedoch konnte aufgrund der bisher verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Anwendung von {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme weder bestätigt noch widerlegt werden.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation aufgeführt sind.

5. WIE IST {(NAME (PHANTASIEBEZEICHNUNG))} CREME AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren.

Die Tube gut verschlossen halten.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Tube angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Nach Anbruch ist die Tube innerhalb von 12 Monaten zu verwenden. Es könnte für Sie hilfreich sein, wenn Sie das Anbruchdatum der Tube auf den freien Platz des Umkartons schreiben.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Datum der letzten Überarbeitung:

{(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme:

Was {(Name (Phantasiebezeichnung))} enthält

Der Wirkstoff von {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme ist Pimecrolimus.

Die sonstigen Bestandteile von {(Name (Phantasiebezeichnung))} Creme sind: Mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid, Gereinigtes Wasser.

Wie {(Name (Phantasiebezeichnung))} aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>

<{Name des Mitgliedstaates}> <{Name des Arzneimittels}>

<[siehe Annex I - ist national auszufüllen]>

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am {MM/YYYY}.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

1. Kommunikationsplan

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen einen umfassenden, nicht werbenden Kommunikationsplan umsetzen, mit dem sowohl die Verordner als auch die Patienten angesprochen werden sollen, um auf die korrekte Anwendung von Pimecrolimus gemäß der genehmigten Indikation hinzuweisen, Orientierungshilfe zu den Fragen zu geben, wann die Behandlung begonnen und unterbrochen werden und wie die Creme je nach Ausmaß der Krankheit anzuwenden ist, und um von der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation (nicht genehmigte Anwendung in bestimmten Alters- und Hochrisikogruppen) abzuraten.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen dem Referenzmitgliedstaat (RMS) im Rahmen des Risikomanagementplans die endgültigen Fassungen der Informationsmaterialien für die Verordner und Patienten vorlegen, bevor sie verteilt werden.

Ein Rundschreiben sollte am 3. April 2006 an die betroffenen ärztlichen Fachkreise geschickt werden.

2. Lymphomstudie

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Lymphomstudie im Jahr 2009 wiederholen und die Ergebnisse dem RMS berichten.

3. Registerstudie (C2311)

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen dem RMS halbjährliche Berichte über den aktuellen Stand der 10-jährigen prospektiven, beobachtenden Kohortenstudie vorlegen, um das Risiko für systemische Krebserkrankungen bei pädiatrischen Patienten zu beurteilen.

4. Studie C2308

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Daten dieser Fall-Kontroll-Studie neu analysieren, um das Risiko für Nichtmelanom-Hautkrebs zu beurteilen. Die Fristen hängen vom Umfang der erneuten Analyse ab und werden zusammen mit dem RMS festgelegt.

5. Pharmakologische/mechanistische Studien

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen über die Ergebnisse aller im Rahmen des Risikomanagementplans vorgesehenen mechanistischen Studien berichten. Nach Prüfung dieser Ergebnisse sollte mit dem RMS über die Notwendigkeit weiterer Studien gesprochen werden.

6. Unabhängiger DSMB

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen setzen einen unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) ein, der die Sicherheit von Pimecrolimus alle 6 Monate auf der Basis aller verfügbaren Sicherheitsdaten aus klinischen Studien, Pharmakoepidemiologie und Post-Marketing-Surveillance beurteilt. Der DSMB setzt sich aus unabhängigen Fachärzten auf den Gebieten Dermatologie, Pädiatrie, Immunologie, Epidemiologie und Onkologie zusammen. Er wird zweimal jährlich zusammentreten und alle in klinischen Studien sowie im Rahmen der Pharmakoepidemiologie und der Überwachung nach der Markteinführung gewonnenen Sicherheitsdaten für Pimecrolimus prüfen. Der DSMB wird alle 6 Monate einen Sachverständigenbericht erstellen, der allen nationalen zuständigen Behörden in der EU übermittelt und dem regelmäßig aktualisierten Sicherheitsbericht (PSUR) beigefügt wird. Der erste Bericht wird 2007 vorgelegt, und es wird in regelmäßigen Abständen überprüft werden, ob diese Berichte weiterhin erforderlich sind.

7. HIV-Status, HTLV-1 bei T-Zell-Lymphomen und EVB-Status bei B-Zell-Lymphomen der Patienten

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten bei Meldungen einzelner Tumoren an die Aufsichtsbehörden sowie in den PSUR, falls verfügbar, den Immunstatus und serologische Daten angeben.

8. PSUR

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen auch weiterhin halbjährliche PSUR vorlegen. Es wird regelmäßig überprüft werden, ob dies weiterhin erforderlich ist.

Es sollte weiter auf Fälle von Tumoren und Herpes zoster geachtet werden, und in den PSUR sollten regelmäßig entsprechende aktuelle Zahlen dazu vorgelegt werden.

9. Risikomanagementplan

In Übereinstimmung mit der „Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005)“ müssen die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dem RMS einen vollständigen Risikomanagementplan vorlegen.

10. Anwendung von Pimecrolimus in der EU im Vergleich zu den USA

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten die offensichtlichen Unterschiede in der Anwendung von Pimecrolimus zwischen den USA und der EU erläutern.

11. Ermittlung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation bei Patienten ohne AD

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Anwendung von Elidel bei Patienten ohne AD ermitteln und einmal jährlich ihre Ergebnisse berichten. Dabei sollten alle Altersgruppen einschließlich Kinder unter 2 Jahren berücksichtigt werden.

12. Ermittlung der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation bei Patienten mit AD im Alter unter 2 Jahren

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Anwendung von Pimecrolimus außerhalb der zugelassenen Indikation bei Patienten unter 2 Jahren ermitteln.