

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEGEN EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Oostenrijk	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
België	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde België	Elidel 1%	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
België	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde België	Isaplic 1%	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Tsjechië	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Tsjechië	Elidel 1% Krém	1%	Crème	Cutaan gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cyprus	Elidel cream 1%	1%	Crème 15 g	Cutaan gebruik
Cyprus	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cyprus	Elidel cream 1%	1%	Crème 30 g	Cutaan gebruik

Denemarken	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denemarken	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denemarken	Aregen	1%	Crème	Cutaan gebruik
Denemarken	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Denemarken	Velov	1%	Crème	Cutaan gebruik
Estland	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1% crème	Crème	Cutaan gebruik
Finland	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	Elidel	1%	Crème 15 g	Cutaan gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	Elidel	1%	Crème 30 g	Cutaan gebruik
Frankrijk	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrijk	Elidel	1%	Crème 60 g	Cutaan gebruik

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

IJsland	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Denemarken	Elidel cream 1%	1%	Crème	Cutaan gebruik
Italië	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italië	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Italië	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italië	Ombex	1%	Crème	Cutaan gebruik
Letland	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Litouwen	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Verenigd Koninkrijk	Elidel	1% w/w	Crème	Cutaan gebruik

Noorwegen	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noorwegen	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Polen	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Elidel	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Crème	Cutaan gebruik
Slowakije	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tsjechië	Elidel 1%	10mg in 1g (1%)	Crème	Cutaan gebruik
Slovenië	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Duitsland	Elidel	1%	Crème	Cutaan gebruik
Spanje	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanje	Elidel 1 % cream	1 %	Crème	Cutaan gebruik

Spanje	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanje	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Crème	Cutaan gebruik
Spanje	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanje	Rizan 1 % cream	1 %	Crème	Cutaan gebruik
Zweden	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Zweden	Elidel	1% crème	Crème	Cutaan gebruik
Nederland	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Nederland	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg per g	Crème	Cutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Verenigd Koninkrijk	Elidel 1% Cream	1% w/w	Crème	Cutaan gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITERS, OPGESTELD
DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE PIMECROLIMUS BEVATTEN (zie bijlage I)

Pimecrolimus is een calcineurineremmer die werd goedgekeurd in crèmevorm met een concentratie van 1%. Pimecrolimus werd oorspronkelijk goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis (AD) van 2 jaar en ouder voor symptomatische behandeling op korte termijn en onderbroken langetermijnbehandeling ter voorkoming van acute aanvallen.

Denemarken heeft het CHMP verzocht een advies te geven over de baten/risicoverhouding van pimecrolimus op basis van werkzaamheids- en veiligheidsoverwegingen met betrekking tot de potentiële risico op kanker. Gevolg gevend aan dit verzoek, heeft het CHMP de gegevens onderzocht omtrent werkzaamheid en de beschikbare gegevens over het vermelde veiligheidsrisico, met inbegrip van post-marketingverslagen, gegevens uit niet-klinische studies, klinische proeven en epidemiologische studies.

Wat betreft de werkzaamheid is pimecrolimus minder doeltreffend dan de eerstelijnsbehandeling voor AD (topische corticosteroiden). Om deze redenen heeft het CHMP aanbevolen om de therapeutische indicatie te beperken tot de patiënten bij wie topische corticosteroiden niet aan te raden zijn of onmogelijk kunnen worden gebruikt. Dit kan gaan om overgevoeligheid voor topische corticosteroiden, een te gering effect van de topische corticosteroiden en gebruik op het gelaat of de hals, waar langdurige onderbroken behandeling met topische corticosteroiden niet aangeraden is.

Langdurige systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressiva bij transplantatiepatiënten na systemische toediening van calcineurineremmers, werd geassocieerd met een verhoogd risico op de ontwikkeling van lymfomen en maligne huidafwijkingen. Systemische blootstelling bij topisch gebruik van pimecrolimus is beperkt. Een lokaal immunosuppressief effect in de huid kan echter niet worden uitgesloten.

Gerapporteerde gevallen van maligne huidafwijkingen (waaronder cutaan T-cel-lymfoom (CTCL) en huidkanker) werden gemeld tijdens de klinische ontwikkeling en postmarketing ervaring in verband met het gebruik van topische pimecrolimus. De maligne huidafwijkingen die werden gerapporteerd waren divers in oorsprong en plaats. De duur van blootstelling aan pimecrolimus crème tot het tijdstip van diagnose van de maligne huidafwijking was ook verschillend in alle gevallen, en het was niet mogelijk om een bepaalde trend te onderscheiden. Het CHMP deelt de mening dat maligne huidafwijkingen kunnen lijken op AD, wat het stellen van de diagnose bemoeilijkt. Na het onderzoeken van de gegevens, heeft het CHMP echter geconcludeerd dat een potentieel verband met het gebruik van pimecrolimus niet kon worden uitgesloten.

Het CHMP hield ook rekening met de beschikbare gegevens van klinische proeven en epidemiologische studies. Op dit ogenblik is het CHMP van mening dat de gegevens die voortkomen uit epidemiologische studies geen uitsluitsel geven over het potentiële risico op maligne huidafwijkingen. Over het algemeen zijn deze gegevens niet overtuigend en bevatten de studies zwakke punten die hun interpretatie beperken. De voornaamste redenen zijn de te korte periodes van blootstelling, te korte periodes van opvolging en methodologische tekortkomingen. Het ontwerp van studie moet worden aangepast en er is meer tijd nodig zodat meerdere personen pimecrolimus kunnen gebruiken om dan gedurende een voldoende lange periode te kunnen worden geobserveerd.

In het licht van de gegevens die tot nu toe beschikbaar zijn, heeft het CHMP geconcludeerd dat de veiligheid van pimecrolimus op lange termijn nog dient te worden bepaald. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen heeft reeds een plan opgesteld omtrent veiligheidsmonitoring om de veiligheid van pimecrolimus op lange termijn te evalueren, met inbegrip van een register van pediatrische patiëntjes.

Het CHMP heeft ook zijn bezorgdheid geuit over de mate van gebruik van topische pimecrolimus bij kinderen jonger dan 2 jaar (niet goedgekeurd), bij wie het immuunsysteem nog in ontwikkeling is. Het

CHMP heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarom gevraagd om de nodige maatregelen te nemen om te verzekeren dat Elidel bij deze leeftijdsgroep niet wordt gebruikt.

Het comité heeft ook besloten dat de productinformatie waarschuwingen zou moeten bevatten over het potentiële risico op maligne huidaandoeningen en ook over het gebruik ervan als tweedelijnsbehandeling.

REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITERS

Aangezien

- het comité de verwijzing die werd gemaakt onder artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC, zoals gewijzigd, voor medicijnen die topische pimecrolimus bevatten, in overweging heeft genomen;
- het comité in overweging heeft genomen dat pimecrolimus crème doeltreffend is in de behandeling van milde of matige atopische dermatitis; echter, het CHMP vond dat de therapeutische indicaties zouden moeten beperkt worden voor patiënten bij wie topische corticosteroiden niet aan te raden zijn of onmogelijk kunnen worden gebruikt;
- het comité erkende dat gevallen van maligne huidaandoeningen (waaronder huidkanker of lymfomen) werden gerapporteerd bij patiënten die met pimecrolimus crème werden behandeld. In het licht van de beschikbare gegevens (met inbegrip van preklinische, klinische en epidemiologische gegevens), heeft het CHMP geconcludeerd dat een potentieel verband met het gebruik van pimecrolimus niet kon worden uitgesloten en dat daarom verdere gegevens nodig zijn om op lange termijn tot een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te komen;
- bijgevolg vindt het comité dat de baten/risicobalans van medicijnen die pimecrolimus crème bevatten in het voordeel spreekt van de “behandeling van patiënten van 2 jaar en ouder met milde of matige atopische dermatitis bij wie topische corticosteroiden niet aan te raden zijn of onmogelijk kunnen worden gebruikt. Dit kan gaan om overgevoeligheid voor topische corticosteroiden, een te gering effect van de topische corticosteroiden en gebruik op het gelaat of de hals, waar langdurige onderbroken behandeling met topische corticosteroiden niet aangeraden is”. Bovendien besloot het CHMP dat de volgende informatie moet worden opgenomen in de samenvattingen van de productkenmerken en de betrokken paragrafen van de bijsluiters:
 - De behandeling met pimecrolimus-crème mag enkel worden aangevat door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van atopische dermatitis.
 - De behandeling moet onderbroken zijn en niet aanhoudend.
 - Een verklaring om te benadrukken dat pimecrolimus niet mag worden aangebracht op laesies die worden beschouwd als potentieel maligne of premaligne.
 - Pimecrolimus crème mag niet worden gebruikt bij volwassenen en kinderen die immunogecompromitteerd zijn.
 - Een verklaring dat pimecrolimus-crème niet bij kinderen jonger dan 2 jaar mag worden gebruikt.
 - Een verklaring die reflecteert dat gevallen van maligne huidaandoeningen werden gerapporteerd in de post-marketingfase.

Bijgevolg heeft het CHMP aanbevolen om de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen die uiteengezet zijn in bijlage I te handhaven; de wijzigingen van de desbetreffende paragrafen in de samenvattingen van de productkenmerken en bijsluiters zijn uiteengezet in bijlage III.

BIJLAGE III

Nota: Deze Annex III (Samenvatting van Productkenmerken, Etikettering en Bijsluiter) was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake pimecrolimus bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten Annex III aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt Annex III niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{{(Fantasie) naam}}

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 g crème bevat 10 mg pimecrolimus.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Crème.

Witachtig en homogeen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten vanaf 2 jaar met milde tot matige atopische dermatitis bij wie behandeling met lokale corticosteroïden wordt afgeraden of niet mogelijk is. Dit kan het geval zijn:

- Bij intolerantie voor lokale corticosteroïden
- Bij gebrek aan werkzaamheid van lokale corticosteroïden
- Bij toepassing in het gezicht en op de hals wanneer behandeling met lokale corticosteroïden niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

{{(Fantasie) naam}} dient te worden gestart door artsen met ervaring in de diagnose en behandeling van atopische dermatitis.

{{(Fantasie) naam}} kan kortdurend toegepast worden voor de behandeling van de tekenen en symptomen van atopisch eczeem, en intermitterend op langere termijn voor de preventie van de progressie naar exacerbaties.

{{(Fantasie) naam}} behandeling dient gestart te worden bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis. {{(Fantasie) naam}} dient alleen toegepast te worden op die zones die door atopische dermatitis zijn aangetast. {{(Fantasie) naam}} dient gedurende een zo kort mogelijke periode gebruikt te worden tijdens de opflakkingen van de ziekte. De patiënt of zorgverlener dient te stoppen met {{(Fantasie) naam}} wanneer de tekenen en symptomen verdwijnen. Behandeling dient intermitterend, over een korte termijn, en niet-continue te zijn. {{(Fantasie) naam}} dient tweemaal daags in een dunne laag te worden toegepast op de aangetaste gebieden.

Gegevens uit klinische studies onderbouwen de intermitterende behandeling met {{(Fantasie) naam}} voor een periode tot 12 maanden.

Indien geen verbetering optreedt na 6 weken, of in geval van exacerbatie van de aandoening, dient {{(Fantasie) naam}} te worden stopgezet. De diagnose van atopische dermatitis dient geherevalueerd te worden en andere therapeutische opties te worden overwogen.

Volwassenen

Tweemaal per dag een dunne laag {(Fantasie) naam} aanbrengen op de aangetaste huid en zachtjes en volledig inwrijven. Elk deel van de huid dat aangetast is, dient te worden behandeld met {(Fantasie) naam} tot het eczeem verdwijnt. Vervolgens dient de behandeling te worden gestaakt.

{(Fantasie) naam} kan worden gebruikt op alle lichaamsdelen, met inbegrip van het hoofd en het gezicht, de hals en intertrigineuze zones, met uitzondering van de slijmvliezen. {(Fantasie) naam} dient niet te worden toegepast onder occlusie (zie Rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Bij de langetermijn behandeling van atopische dermatitis (eczeem) dient behandeling met {(Fantasie) naam} te worden gestart bij de eerste tekenen en symptomen van atopische dermatitis om exacerbaties van de ziekte te voorkomen. {(Fantasie) naam} dient tweemaal daags te worden gebruikt.

Emolliëntia kunnen onmiddellijk na gebruik van {(Fantasie) naam} worden aangebracht.

Kinderen

Het gebruik van {(Fantasie) naam} bij patiënten jonger dan 2 jaar wordt niet aanbevolen totdat verdere gegevens beschikbaar komen.

Voor kinderen (2-11 jaar) en adolescenten (12-17 jaar) is de dosering en wijze van toediening dezelfde als voor volwassenen.

Ouderen

Atopische dermatitis (eczeem) wordt zelden waargenomen bij patiënten van 65 jaar en ouder. Klinische studies met {(Fantasie) naam} bevatten niet een voldoende aantal patiënten van deze leeftijdscategorie om te kunnen vaststellen of zij anders reageren dan jongere patiënten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor pimecrolimus, andere macrolactams of voor één van de andere hulpstoffen. Voor hulpstoffen, zie 6.1.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

{(Fantasie) naam} crème dient niet gebruikt te worden bij patiënten met congenitale of verworven immuundeficiënties of bij patiënten die behandeld worden met middelen die immunosuppressie kunnen veroorzaken.

Het langetermijn effect op de lokale immuunrespons en op de incidentie van huidmaligniteiten is onbekend. {(Fantasie) naam} dient niet te worden toegepast op potentieel maligne of pre-maligne huidlesies.

{(Fantasie) naam} dient niet te worden toegepast op zones die zijn aangetast door acute virale huidinfecties (herpes simplex, waterpokken).

{(Fantasie) naam} is niet onderzocht voor zijn werkzaamheid en veiligheid in de behandeling van klinisch geïnfecteerde atopische dermatitis. Voordat begonnen wordt met de behandeling met {(Fantasie) naam}, dienen klinische infecties op de te behandelen plaatsen te zijn verdwenen.

Terwijl patiënten met atopische dermatitis vatbaar zijn voor oppervlakkige huidinfecties, waaronder eczema herpeticum (varicelliforme eruptie van Kaposi), kan behandeling met {(Fantasie) naam} samengaan met een verhoogd risico op een huidinfectie met het herpes simplex virus, of eczema herpeticum (zich uitend als snelle verspreiding van vesiculaire en erosieve lesies). In aanwezigheid van een herpes simplex huidinfectie dient behandeling met {(Fantasie) naam} op de geïnfecteerde plaats te worden stopgezet totdat de virale infectie is verdwenen.

Patiënten met ernstige atopische dermatitis kunnen een verhoogd risico op bacteriële huidinfecties (impetigo) hebben tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam}.

Het gebruik van {(Fantasie) naam} kan reacties van milde en voorbijgaande aard op de toedieningsplaats veroorzaken, zoals een gevoel van warmte en/of branderig gevoel. Indien de reactie op de toedieningsplaats ernstig is, dienen de risico's en de voordelen van de behandeling opnieuw geëvalueerd te worden.

Men dient erop te letten om contact met de ogen en de slijmvliezen te vermijden. Indien de crème per ongeluk op deze zones is toegepast, dient de crème grondig te worden weggeveegd en/of afgespoeld met water.

Artsen dienen patiënten te adviseren om geschikte beschermende maatregelen te nemen tegen zonlicht, zoals het tot een minimum beperken van de blootstelling aan de zon, het gebruik van producten met een beschermende filter en het bedekken van de huid met geschikte kleding (zie Rubriek 4.5 “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

{(Fantasie) naam} bevat cetylalcohol en stearylalcohol die lokale huidreacties kunnen veroorzaken. {(Fantasie) naam} bevat ook propyleenglycol die huidirritatie kan veroorzaken.

{(Fantasie) naam} bevat het werkzame bestanddeel pimecrolimus, een calcineurine remmer. In transplantatiepatiënten, is voortgezette systemische blootstelling aan intensieve immunosuppressie als gevolg van systemische toediening van calcineurine remmers in verband gebracht met een toegenomen risico op de ontwikkeling van lymfomen en huidmaligniteiten.

Gevallen van maligniteiten, met inbegrip van dermale en andere types lymfomen, en huidkanker zijn gemeld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruiken (zie Rubriek 4.8). Echter, patiënten met atopische dermatitis behandeld met {(Fantasie) naam} bleken geen significante systemische pimecrolimus spiegels te hebben.

Doelgroepen met potentieel grotere kans op systemische blootstelling

{(Fantasie) naam} is niet onderzocht bij patiënten met het syndroom van Netherton. Vanwege de kans op verhoogde systemische absorptie van pimecrolimus wordt {(Fantasie) naam} niet aanbevolen bij patiënten met het syndroom van Netherton.

Aangezien de veiligheid van {(Fantasie) naam} niet is vastgesteld bij patiënten met erythrodermie, kan het gebruik van het product bij deze patiëntenpopulatie niet worden aanbevolen.

Het gebruik van {(Fantasie) naam} onder occlusie is niet onderzocht bij patiënten. Occlusieveverbanden worden niet aanbevolen.

Bij patiënten met ernstig ontstoken en/of beschadigde huid kunnen de systemische concentraties hoger zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijke interacties tussen {(Fantasie) naam} en andere geneesmiddelen zijn niet systematisch onderzocht. Pimecrolimus wordt uitsluitend door CYP 450 3A4 gemetaboliseerd. Gezien de minimale mate van absorptie, is het onwaarschijnlijk dat interacties van {(Fantasie) naam} met systemisch toegediende geneesmiddelen optreden (zie Rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”).

De huidige gegevens wijzen uit dat {(Fantasie) naam} gelijktijdig kan worden gebruikt met antibiotica, antihistaminica en corticosteroïden (oraal/nasaal/geïnhaleerd).

Gezien de minimale mate van absorptie is het onwaarschijnlijk dat een mogelijke systemische interactie met vaccinatie optreedt. Deze interactie is echter niet onderzocht. Daarom wordt bij

patiënten met uitgebreide aandoening aanbevolen om vaccinaties toe te dienen tijdens de behandelingsvrije intervallen.

Er is geen ervaring met het gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve behandelingen voor atopisch eczeem zoals UVB, UVA, PUVA, azathioprine en ciclosporine A.

{(Fantasie) naam} heeft geen fotocarcinogeen vermogen bij dieren (zie rubriek 5.3. “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Overmatige blootstelling van de huid aan ultraviolet licht, waaronder licht van een zonnebank of therapie met PUVA, UVA of UVB, dient echter te worden vermeden tijdens de behandeling met {(Fantasie) naam}, aangezien de relevantie voor de mens niet bekend is.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van {(Fantasie) naam} bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren waarbij {(Fantasie) naam} dermaal werd toegepast, wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken na orale toediening (zie rubriek 5.3 “Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”). Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topische toepassing van {(Fantasie) naam} (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”), wordt het potentiële risico voor de mens als beperkt beschouwd. {(Fantasie) naam} dient echter niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Experimenteel onderzoek bij dieren met betrekking tot uitscheiding in de moedermelk na topisch gebruik is niet uitgevoerd en het gebruik van {(Fantasie) naam} bij vrouwen die borstvoeding geven is niet onderzocht. Het is niet bekend of pimecrolimus wordt uitgescheiden in de melk na topisch gebruik.

Gezien de minimale mate van absorptie van pimecrolimus na topisch gebruik van {(Fantasie) naam}, (zie Rubriek 5.2 “Farmacokinetische gegevens”), wordt het potentiële risico voor de mens echter als beperkt beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij toepassing van {(Fantasie) naam} aan vrouwen die borstvoeding geven.

Moeders die borstvoeding geven kunnen {(Fantasie) naam} gebruiken, maar dienen {(Fantasie) naam} niet toe te passen op de borst om onopzettelijke orale inname door de pasgeborene te vermijden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

{(Fantasie) naam} heeft geen bekende effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen waren reacties op de plaats van toepassing die werden gemeld door ongeveer 19% van de patiënten die behandeld zijn met {(Fantasie) naam} en 16% van de patiënten in de controlegroepen. Deze reacties traden in het algemeen aan het begin van de behandeling op, waren mild/matig en van korte duur.

Frequentie schattingen: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen).

- zeer vaak: branderig gevoel op plaats van toepassing.
- vaak: reacties op plaats van toepassing (irritatie, jeuk en erytheem), huidinfecties (folliculitis).

- soms: furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, huidpapillomen, aandoening op plaats van toepassing, zoals rash, pijn, paresthesie, huidschilfering, droogheid, oedeem, en een verergerde aandoening.
- zelden: alcohol intolerantie (in de meeste gevallen traden flushing, rash, brandend gevoel, jeuk of zwelling kort na de alcohol inname op), allergische huidreacties (bijv. dermatitis, urticaria).

Post-marketing: Gevallen van maligniteiten, met inbegrip van dermale en andere types lymfomen, en huidkanker zijn gemeld bij patiënten die pimecrolimus crème gebruikten (zie Rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering van {(Fantasie) naam}.

Er zijn geen gevallen gemeld van accidentele inname.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige dermatologica, ATC code: D11AX15

Niet-klinische farmacologie

Pimecrolimus is een lipofiel anti-inflammatoir ascomycine macrolactam derivaat en een cel-selectieve remmer van de productie en vrijgave van pro-inflammatoire cytokines.

Pimecrolimus bindt met hoge affiniteit aan macrofiline-12 en remt het calcium-afhankelijke fosfatase calcineurine. Als gevolg hiervan blokkeert het de synthese van inflammatoire cytokines in T-cellen.

Pimecrolimus heeft een hoge anti-inflammatoire activiteit in diermodellen van huidontsteking na lokale en systemische toediening. In het varkensmodel van allergische contactdermatitis, is lokaal toegepaste pimecrolimus even effectief als krachtige corticosteroiden. In tegenstelling tot corticosteroiden, veroorzaakt pimecrolimus geen huidatrofie bij varkens en heeft het geen invloed op de cellen van Langerhans in de huid van muizen.

Pimecrolimus verstoort de primaire immuunrespons niet en beïnvloedt evenmin de lymfeknopen bij muizen met allergische contactdermatitis. Lokale pimecrolimus penetreert op dezelfde manier in de humane huid, maar dringt veel minder door de huid dan corticosteroiden, hetgeen wijst op een zeer gering vermogen van pimecrolimus voor systemische absorptie.

Samengevat: pimecrolimus heeft een huid-selectief farmacologisch profiel dat verschilt van corticosteroiden.

Klinische gegevens

Het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van {(Fantasie) naam} is onderzocht in fase II en III studies bij meer dan 2000 patiënten, waaronder zuigelingen (≥ 3 maanden), kinderen, adolescenten, en volwassenen. Meer dan 1500 van deze patiënten werden behandeld met {(Fantasie) naam} en meer dan 500 werden behandeld met controle behandeling, d.w.z. vehiculum van {(Fantasie) naam} en/of lokale corticosteroiden.

Kortetermijn (acute) behandeling:

Kinderen en adolescenten: Er werden twee 6 weken durende, vehiculum-gecontroleerde studies uitgevoerd met een totaal van 403 kinderen van 2 tot 17 jaar oud. Patiënten werden tweemaal daags behandeld met {(Fantasie) naam}. De gegevens van beide studies werden samengevoegd.

Zuigelingen: Een gelijksoortige 6 weken durende studie werd uitgevoerd bij 186 patiënten van 3-23 maanden oud.

In deze drie 6 weken durende studies waren de resultaten van de werkzaamheid op het eindpunt als volgt:

Eindpunt	Criteria	Kinderen en adolescenten			Zuigelingen		
		{(Fantasie) naam} 1% (N=267)	Vehiculum (N=136)	p-waarde	{(Fantasie) naam} 1% (N=123)	Vehiculum (N=63)	p-waarde
IGA*:	Eczeem verdwenen of bijna verdwenen ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Verbetering ²	59,9%	33%	Niet uitgevoerd	68%	40%	Niet uitgevoerd
Pruritus:	Afwezig of mild	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Algemeen (gemiddelde % verandering) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Hoofd/Hals (gemiddelde % verandering) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Investigators Global Assessment
 ° Eczema Area Severity Index (EASI): gemiddelde % verandering in klinische tekenen (erytheem, infiltratie, krabwonden, lichenificatie) en betrokken lichaamsoppervlakte
¹: p-waarde op basis van CMH test gestratificeerd per centrum
²Verbetering=lagere IGA dan bij de start van de studie
³: p-waarde op basis van ANCOVA model van EASI op het eindpunt op dag 43, met studiecentrum en behandeling als factoren en de EASI score bij de start van de studie (Dag 1) als covariabele;

Een belangrijke verbetering van de pruritus was waargenomen binnen de eerste week van behandeling bij 44% van de kinderen en adolescenten en bij 70% van de zuigelingen.

Volwassenen: {(Fantasie) naam} was minder werkzaam dan 0,1% betamethason-17-valeraat in de kortetermijn behandeling (3 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Langetermijn behandeling

Twee dubbelblinde studies voor de langetermijn behandeling van atopische dermatitis werden uitgevoerd bij 713 kinderen en adolescenten (2-17 jaar) en 251 zuigelingen (3-23 maanden). {(Fantasie) naam} werd beoordeeld als basisbehandeling.

{(Fantasie) naam} werd gebruikt bij de eerste tekenen van jeuk en roodheid om progressie tot exacerbaties van atopische dermatitis te voorkomen. Alleen in geval van een ernstige exacerbatie die niet onder controle werd gehouden door {(Fantasie) naam}, werd een behandeling met matig krachtige topische corticosteroiden gestart. Wanneer corticosteroid therapie voor de behandeling van exacerbaties werd gestart, werd de behandeling met {(Fantasie) naam} stopgezet. De controle groep kreeg {(Fantasie) naam} vehiculum om de dubbelblinde studie-opzet te handhaven.

Beide studies toonden een significante verlaging in de incidentie van exacerbaties ($p < 0,001$) in het voordeel van {(Fantasie) naam} behandeling; {(Fantasie) naam} behandeling vertoonde een betere werkzaamheid in alle secundaire beoordelingen (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, subject assessment); pruritus was binnen een week onder controle met {(Fantasie) naam}. Meer patiënten behandeld met {(Fantasie) naam} voltooiden de 6 maanden [kinderen (61% {(Fantasie) naam} vs 34% controle), zuigelingen (70% {(Fantasie) naam} vs 33% controle)] en 12 maanden zonder exacerbatie [kinderen (51% {(Fantasie) naam} vs 28% controle), zuigelingen (57% {(Fantasie) naam} vs 28% controle)].

{(Fantasie) naam} had een sparend effect op het gebruik van topische corticosteroiden: meer patiënten behandeld met {(Fantasie) naam} gebruikten geen corticosteroiden gedurende 12 maanden [kinderen (57% {(Fantasie) naam} vs 32% controle), zuigelingen (64% {(Fantasie) naam} vs 35% controle)]. De werkzaamheid van {(Fantasie) naam} werd gedurende de gehele periode behouden.

Een 6 maanden durende gerandomiseerde, dubbelblinde vehiculum-gecontroleerde studie, met parallelle groepen, met dezelfde opzet werd uitgevoerd bij 192 volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis. Topische corticosteroïd medicatie werd gebruikt op $14,2 \pm 24,2\%$ van de dagen van de 24 weken durende behandelingsperiode in de {(Fantasie) naam} groep en op $37,2 \pm 34,6\%$ van de dagen in de controlegroep ($p < 0,001$). Een totaal van $50,0\%$ van de patiënten behandeld met {(Fantasie) naam} ondervond geen enkele exacerbatie in vergelijking met $24,0\%$ van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de controlegroep.

Een één jaar durende dubbelblinde studie bij volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis werd uitgevoerd om {(Fantasie) naam} te vergelijken met $0,1\%$ triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze zones). Zowel {(Fantasie) naam} als topische corticosteroïden werden gebruikt zonder beperkingen. De helft van de patiënten in de controlegroep kregen topische corticosteroïden voor meer dan 95% van de studiedagen. {(Fantasie) naam} was minder werkzaam dan $0,1\%$ triamcinolonacetonide crème (voor romp en ledematen) plus 1% hydrocortisonacetaat crème (voor gezicht, hals en intertrigineuze gebieden) in de langetermijn behandeling (52 weken) van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis.

Langetermijn klinische studies duurden 1 jaar. Er zijn geen klinische gegevens met meer dan 1 jaar behandeling.

Een toedieningsfrequentie van meer dan tweemaal per dag is niet onderzocht.

Speciale studies

Tolerantiestudies toonden aan dat {(Fantasie) naam} geen contactsensibiliserend, fototoxisch of fotosensibiliserend vermogen vertoont, noch toonden zij enige cumulatieve irritatie aan.

Het vermogen van {(Fantasie) naam} om atrofie te induceren bij de mens werd onderzocht in vergelijking met matige krachtige en zeer krachtige topische steroïden (betamethason-17-valeraat $0,1\%$ crème, triamcinolonacetonide $0,1\%$ crème) en vehiculum bij zestien gezonde vrijwilligers gedurende 4 weken. Beide topische corticosteroïden leidden tot een significante reductie van de huiddikte gemeten met behulp van echografie, in vergelijking met {(Fantasie) naam} en vehiculum, die geen reductie van de huiddikte veroorzaakten.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Gegevens bij dieren

De biologische beschikbaarheid van pimecrolimus bij 'mini-pigs' na een eenmalige dermale dosis (aangebracht voor 22 uur onder semi-occlusie) was $0,03\%$. De hoeveelheid actief bestanddeel-gelateerd materiaal in de huid op de plaats van toediening (bijna uitsluitend onveranderd pimecrolimus) bleef praktisch constant gedurende 10 dagen.

Gegevens bij de mens

Absorptie bij volwassenen

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 12 volwassenen met atopische dermatitis die werden behandeld met {(Fantasie) naam}, tweemaal daags gedurende 3 weken. De aangetaste lichaamsoppervlakte (BSA) varieerde van 15 tot 59% . $77,5\%$ van pimecrolimus bloedconcentraties waren lager dan $0,5$ ng/ml en $99,8\%$ van de totale monsters waren lager dan 1 ng/ml. De hoogste pimecrolimus bloedconcentratie was $1,4$ ng/ml bij één patiënt.

Bij 40 volwassen patiënten behandeld gedurende maximaal 1 jaar met {(Fantasie) naam}, en bij wie $14-62\%$ van de lichaamsoppervlakte was aangetast aan het begin van de studie, was 98% van de pimecrolimus bloedconcentraties lager dan $0,5$ ng/ml. Een maximale bloedconcentratie van $0,8$ ng/ml werd gemeten bij slechts 2 patiënten in week 6 van de behandeling. Bij geen enkele patiënt was er een toename in bloedconcentratie in de loop van de tijd gedurende de 12 maanden van behandeling. Bij

8 volwassen atopische dermatitis patiënten, bij wie de AUC waarden gekwantificeerd konden worden, varieerden de AUC_(0-12u) waarden van 2,5 tot 11,4 ng uur/ml.

Absorptie bij kinderen

Systemische blootstelling aan pimecrolimus werd onderzocht bij 58 kinderen van 3 maanden tot 14 jaar oud. De aangetaste lichaamsoppervlakte varieerde van 10 tot 92%. Deze kinderen werden behandeld met {(Fantasie) naam} tweemaal daags gedurende 3 weken en vijf van hen werden maximaal 1 jaar behandeld op “zo nodig” basis.

Pimecrolimus bloedconcentraties waren stelselmatig laag ongeacht de omvang van de behandelde lesies of de duur van de therapie. Ze bevonden zich in een bereik dat vergelijkbaar was met dit gemeten bij volwassen patiënten. Ongeveer 60% van de pimecrolimus bloedconcentraties waren lager dan 0,5 ng/ml en 97% van alle monsters waren lager dan 2 ng/ml. De hoogste bloedconcentratie die werd gemeten bij 2 kinderen van 8 maanden tot 14 jaar oud was 2,0 ng/ml.

Bij zuigelingen (3 tot 23 maanden), bedroeg de hoogst gemeten bloedconcentratie bij één patiënt 2,6 ng/ml. Bij de 5 kinderen die 1 jaar werden behandeld, waren de bloedconcentraties stelselmatig laag (maximale bloedconcentratie was 1,94 ng/ml bij 1 patiënt). Bij geen enkele patiënt was er een toename in bloedconcentratie in de loop van de tijd gedurende de 12 maanden behandeling.

Bij 8 kinderen van 2 tot 14 jaar varieerde de AUC_(0-12u) van 5,4 tot 18,8 ng.uur/ml. AUC waarden die werden waargenomen bij patiënten met een totale aangetaste lichaamsoppervlakte van <40%, waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een totale aangetaste lichaamsoppervlakte van ≥40%.

De maximale behandelde lichaamsoppervlakte bedroeg 92% bij klinische farmacologie studies en tot 100% in fase III studies.

Verdeling, Metabolisme en Excretie

Overeenkomend met zijn huidselectiviteit zijn de pimecrolimus bloedspiegels na topische toepassing zeer laag. Daarom kon het pimecrolimus metabolisme niet worden bepaald na topische toepassing.

Na een eenmalige orale toediening van radiogelabeld pimecrolimus bij gezonde personen, was onveranderd pimecrolimus de belangrijkste actieve stof gerelateerde component in het bloed en er waren talrijke minder belangrijke metabolieten van matige polariteit die producten bleken te zijn van O-demethylering en oxygenatie.

De radioactiviteit die gerelateerd was aan het actief bestanddeel werd voornamelijk uitgescheiden via de feces (78,4%) en slechts een klein deel (2,5%) werd teruggevonden in urine. De totale gemiddelde teruggevonden radioactiviteit was 80,9%. De moederverbinding werd niet teruggevonden in urine en minder dan 1% van de radioactiviteit in feces was toe te wijzen aan onveranderde pimecrolimus.

Er werd geen metabolisme van pimecrolimus waargenomen in de menselijke huid *in vitro*.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies van herhaalde dosis toxiciteit, reproductie toxiciteit en carcinogeniciteit met orale toediening bij blootstellingen die voldoende hoger zijn dan bij de mens, gaven resultaten die van verwaarloosbare klinische betekenis zijn. Pimecrolimus had geen genotoxisch, antigeen, fototoxisch, fotoallergeen of fotocarcinogeen vermogen. Toepassing op de huid in embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen en in carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten was negatief.

Effecten op reproductie organen en veranderde geslachtshormoon functies werden waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten in herhaalde dosis toxiciteitsstudies na orale toediening van 10 of 40 mg/kg/dag (= 20 tot 60 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid). Dit blijkt uit de bevindingen van de fertiliteitsstudie. De “No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)” voor vrouwelijke fertiliteit was 10 mg/kg/dag (= 20 maal de maximale blootstelling bij de mens na

toepassing op de huid). In de orale embryotoxiciteitsstudie bij konijnen werd een hogere graad van resorptie, die was geassocieerd met toxiciteit bij de moeder, waargenomen bij 20 mg/kg/dag (= 7 maal de maximale blootstelling bij de mens na toepassing op de huid); het gemiddelde aantal levende foetussen werd niet beïnvloed.

Dosis-afhankelijke toenames in de incidentie van lymfomen werden waargenomen bij alle doses in een 39-weeken durende orale toxiciteitsstudie bij apen. Er werden tekenen van herstel en/of tenminste gedeeltelijke reversibiliteit van de effecten gezien bij stopzetting van doseringen bij enkele dieren. Het niet kunnen bepalen van een NOAEL sluit een vaststelling uit van de veiligheidsmarge van een non-carcinogene concentratie bij apen en blootstellingen bij patiënten. De systemische blootstelling aan de LOAEL van 15mg/kg/dag was 31 keer hoger dan de hoogste maximum blootstelling waargenomen bij de mens (bij een kind). Het risico voor de mens kan niet geheel worden uitgesloten omdat de potentie voor lokale immunosuppressie met het lange-termijn gebruik van pimecrolimus crème onbekend is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Middellange keten triglyceriden
Oleylalcohol
Propyleenglycol
Stearylalcohol
Cetylalcohol
Mono- en diglyceriden
Natrium cetostearylsulfaat
Benzylalcohol
Citroenzuur, watervrij
Natriumhydroxide
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar. Na eerste opening van de verpakking: 12 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium tube met aan de binnenzijde een fenol-epoxy beschermende laklaag en polypropyleen schroefdop.

Tubes van 15, 30, 60 en 100 gram.

6.6 Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Emolliëntia kunnen samen met {(Fantasie) naam} worden toegepast (zie Rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[datum van herziening]

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

{AARD/TYPE}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<{(Fantasie) naam}>1% crème

<{(Fantasie) naam en geassocieerde namen (zie Bijlage I) sterkte farmaceutische vorm}>
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

Pimecrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 gram crème bevat 10 mg pimecrolimus.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat triglyceriden, oleylalcohol, propyleenglycol, stearylalcohol, cetylalcohol, mono- en diglyceriden, natriumcetostearylsulfaat, benzylalcohol, citroenzuur (watervrij), natriumhydroxide, gezuiverd water.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Crème

Tubes van <15>, <30>, <60> en <100> gram. <[nationaal te implementeren]>

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor cutaan gebruik.
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/YYYY}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25°C. Niet bevriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Breng een dunne laag <{(Fantasie) naam}> aan, en bedek daarmee de aangetaste huid volledig.

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

<{(Fantasie) naam}>1% crème
Pimecrolimus

Voor cutaan gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {MM/YYYY}

4. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Tubes van <15>, <30>, <60> en <100> gram. <[nationaal te implementeren]>

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet bewaren boven 25°C. Niet bevriezen.

8. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]>

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

9. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

<{(Fantasie)naam}> 1% crème

<{(Fantasie) naam en verwante namen (zie Annex I) sterkte farmaceutische vorm}>
<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

{pimecrolimus}

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

In deze bijsluiter:

1. Wat is <{(Fantasie) naam}> en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u <{(Fantasie) naam}> crème gebruikt
3. Hoe wordt <{(Fantasie) naam}>crème gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u <{(Fantasie) naam}> crème
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS <{(Fantasie) naam}> EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

<{(Fantasie) naam}> crème is een witte, reukloze, niet-vlekkende en gemakkelijk uitsmeerbare crème, die op gewichtsbasis 1% pimecrolimus bevat. Het bevat geen corticosteroiden.

<{(Fantasie) naam}> crème behandelt specifiek een ontsteking van de huid genaamd atopische dermatitis (eczeem). Het werkt in de cellen in de huid, die de ontsteking en kenmerkende roodheid en jeuk van eczeem veroorzaken.

<{(Fantasie) naam}> crème is verkrijgbaar in tubes van 15, 30, 60 en 100 gram.

De crème wordt gebruikt om de tekenen en klachten van milde tot matige eczeem (bijv. roodheid en jeuk) bij kinderen (vanaf 2 jaar en ouder), tieners, en volwassenen te behandelen. Wanneer het wordt gebruikt om de vroege tekenen en klachten te behandelen, kan het de voortgang naar ernstige verergering/opflakkingen voorkomen.

<{(Fantasie) naam}> crème is slechts voor gebruik nadat andere geneesmiddelen op voorschrift of verzachtende/ verzorgende middelen voor u niet werkzaam zijn gebleken, of wanneer uw dokter u aanraadt geen andere geneesmiddelen op voorschrift te gebruiken.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U <{(Fantasie) naam}> GEBRUIKT

Volg zorgvuldig alle aanwijzingen die door uw dokter gegeven zijn.

Lees de volgende informatie voordat u <{(Fantasie) naam}> crème gebruikt

Gebruik <{(Fantasie) naam}> niet

- Wanneer u overgevoelig (allergisch) bent voor pimecrolimus of voor één van de andere bestanddelen van <{(Fantasie) naam}> crème.
- Wanneer u een verzwakt afweersysteem heeft (u bent immuungecompromiteerd).

Wees extra voorzichtig met <{(Fantasie) naam}> crème

<{(Fantasie) naam}> is niet goedgekeurd voor kinderen jonger dan 2 jaar. Daarom moet het in deze leeftijdsgroep niet gebruikt worden. Raadpleeg uw dokter.

<{(Fantasie) naam}> crème dient alleen gebruikt te worden voor eczeem (atopische dermatitis). Gebruik het niet voor andere huidaandoeningen.

<{(Fantasie) naam}> crème is slechts bedoeld voor uitwendig gebruik. Gebruik het niet in uw neus, ogen of mond. Als u het per ongeluk op deze gebieden hebt aangebracht, moet de crème grondig worden afgeveegd en/of afgespoeld met water. U dient er op te letten dat u de crème niet in inslikt, of het per ongeluk in de mond krijgt wanneer het bijvoorbeeld op uw handen is aangebracht.

Smeer de crème niet op gebieden van de huid, die zijn besmet door een virusontsteking zoals koortsuitslag op/rond de lippen (herpes simplex) of waterpokken.

Wanneer uw huid geïnfecteerd is, zal uw arts u mogelijk vragen een geschikt geneesmiddel te gebruiken om de infectie te behandelen. Als de infectie op de behandingsplaatsen is verdwenen, kan de behandeling met <{(Fantasie) naam}> worden gestart. Wanneer uw huid geïnfecteerd raakt tijdens behandeling met <{(Fantasie) naam}> dan moet u uw arts raadplegen. Uw arts kan u dan vragen het gebruik van <{(Fantasie) naam}> te staken totdat de infectie voldoende onder controle is.

<{(Fantasie) naam}> kan samengaan met een verhoogd risico op ernstige herpes simplex infectie (eczema herpeticum). Indien u - waar dan ook - pijnlijke uitslag gepaard gaande met blaasjes krijgt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Behandeling met <{(Fantasie) naam}> moet worden gestaakt totdat de infectie is verdwenen.

<{(Fantasie) naam}> kan reacties op de plaats van aanbrengen veroorzaken zoals een warmtegevoel of een branderig gevoel. Deze reacties zijn meestal mild en van voorbijgaande aard. Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u een ernstige reactie heeft op <{(Fantasie) naam}>.

Bedek de behandelde huid niet tijdens de behandeling met <{(Fantasie) naam}> met pleisters, verband of zwachtels. U kunt echter wel normale kleding dragen.

Vermijd overmatige blootstelling van de huid aan zonlicht, hoogtezonnen of zonnebanken tijdens de behandeling. Als u naar buiten gaat nadat u <{(Fantasie) naam}> hebt aangebracht, draag dan ruimzittende kleding die de behandelde plekken beschermt tegen zonlicht, gebruik beschermende zonnebrandproducten, en beperk de tijd die u in de zon doorbrengt.

Wanneer u erythrodermie (roodheid van vrijwel het gehele lichaam) of een huidaandoening genaamd het syndroom van Netherton heeft, raadpleeg dan uw arts voordat u begint met het gebruik van <{(Fantasie) naam}>.

Praat ook met uw arts voordat u <{(Fantasie) naam}> gebruikt wanneer u een huidkanker (tumor) heeft of wanneer u een verzwakt afweersysteem heeft (immuungecompromiteerd bent), voor welke reden dan ook.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts voordat u begint met de behandeling met <{(Fantasie) naam}> wanneer u zwanger bent of denkt te zijn. U dient <{(Fantasie) naam}> niet te gebruiken wanneer u zwanger bent.

Vertel uw arts dat u borstvoeding geeft voordat u <{(Fantasie) naam}> of enig ander geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of de werkzame stof van <{(Fantasie) naam}> in de melk terecht komt na aanbrengen op de huid. Breng <{(Fantasie) naam}> niet aan op de borsten terwijl u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

<{(Fantasie) naam}> heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Als u uitgebreid eczeem heeft, dan moet mogelijk de behandeling met <{(Fantasie) naam}> gestopt worden voor vaccinatie. Uw arts kan u vertellen of dit nodig is.

<{(Fantasie) naam}> dient niet tegelijkertijd gebruikt te worden met ultraviolet lichtbehandelingen (zoals UVA, PUVA of UVB) of middelen die de natuurlijke afweer onderdrukken (immunosuppressiva) (zoals azathioprine en ciclosporine).

Wisselwerkingen met andere door u gebruikte geneesmiddelen zijn niet waarschijnlijk.

3. HOE WORDT <{(Fantasie) naam}> GEBRUIKT

Volg bij gebruik van <{(Fantasie) naam}> nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

U kunt <{(Fantasie) naam}> gebruiken op alle delen van de huid, waaronder het hoofd, gezicht en hals, en in de huidplooien. Breng de crème als volgt aan:

- Was en droog uw handen.
- Open de tube. (De eerste keer dat u de tube gebruikt zult u de verzegeling moeten verbreken met behulp van de prikker in de dop.)
- Knijp wat crème uit de tube op uw vinger.
- Breng een dunne laag <{(Fantasie) naam}> aan en bedek daarmee de aangetaste huid volledig.
- Breng de crème alleen maar aan op de gebieden van de huid welke aangetast zijn door eczeem
- Smeer het voorzichtig en volledig in.
- Plaats de dop weer op de tube.

De crème moet twee maal per dag worden aangebracht, bijvoorbeeld 's morgens en 's avonds. U kunt vochtinbrengende/verzorgende crèmes of lotions gebruiken samen met <{(Fantasie) naam}>. Als u vochtinbrengende/verzorgende crèmes of lotions gebruikt, dient u deze onmiddellijk na <{(Fantasie) naam}> aan te brengen.

Ga niet baden, douchen of zwemmen onmiddellijk na het aanbrengen van <{(Fantasie) naam}>. De crème kan er dan afspoelen.

Hoe lang dient u <{(Fantasie) naam}> te gebruiken

Behandeling op lange termijn moet met tussenpozen en niet continue zijn. Stop <{(Fantasie) naam}> zodra de tekenen van eczeem weg zijn.

Gebruik <{(Fantasie) naam}> voor zolang uw arts heeft aangeraden.

Als na 6 weken geen verbetering optreedt of als het eczeem verergert, stop dan de behandeling en raadpleeg dan uw arts.

Bij de langetermijnbehandeling van eczeem moet u <{(Fantasie) naam}> gebruiken vanaf het moment dat de eerste klachten (roodheid en jeuk) optreden. Dit helpt om te voorkomen dat de ziekte voortgaat naar ernstige opflakkingen. Als de klachten opnieuw optreden, moet u de behandeling weer starten.

Wat u moet doen als u meer <{(Fantasie) naam}> heeft gebruikt dan u zou mogen:

Wanneer u teveel crème hebt aangebracht, veeg het er dan af.

Wat u moet doen wanneer u vergeten bent <{(Fantasie) naam}> te gebruiken:

Wanneer u per ongeluk vergeten bent de crème aan te brengen, breng deze dan alsnog zo gauw mogelijk aan en ga gewoon door met uw normale schema.

Wat u moet doen als u per ongeluk wat <{(Fantasie) naam}> hebt ingeslikt:

Wanneer u of iemand anders per ongeluk <{(Fantasie) naam}> hebt ingeslikt, neem dan direct contact op met uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

De meest voorkomende bijwerkingen van <{(Fantasie) naam}> zijn reacties (bijvoorbeeld ongemak) op de plaats van aanbrengen. Deze reacties zijn meestal mild tot matig van aard, treden in het begin van de behandeling op, en zijn kortdurend.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (in meer dan 1 op de 10 personen) zijn:

Een warmtegevoel en/of branderig gevoel op de plaats van aanbrengen.

Vaak voorkomende bijwerkingen (tussen 1 op de 10 en 1 op de 100 personen) zijn:

Irritatie, jeuk en roodheid van de huid op de plaats van aanbrengen. Huidinfecties (folliculitis).

Soms voorkomende bijwerkingen (tussen 1 op de 100 en 1 op de 1000 personen) zijn:

Huidinfecties zoals die veroorzaakt door bacteriën (impetigo), herpes simplex (koortsuitslag gepaard gaande met blaasjes, bijvoorbeeld koortslip), herpes zoster (gordelroos), herpes simplex dermatitis (herpesinfectie op reeds bestaande huidafwijkingen), huidkleurige knobbeltjes, veroorzaakt door een virus (molluscum contagiosum), wratten en steenpuisten. Reacties op de plaats van aanbrengen: uitslag, pijn, prikkelend gevoel, lichte schilfering van de huid, droogheid en zwelling, en verergering van de eczeemklachten.

Zelden voorkomende bijwerkingen (tussen 1 op de 1000 en 1 op de 10.000 personen) zijn:

Blozen, huiduitslag (rash), brandend gevoel, jeuk of zwelling kort na het drinken van alcohol. Allergische huid reactie (bijvoorbeeld zwelling, jeuk of roodheid).

Zelden zijn gevallen van kwaadaardige gezwellen, waaronder lymfomen en huidkanker, gemeld bij patiënten die <{(Fantasie) naam}> gebruikten. Echter, een verband met het gebruik van <{(Fantasie) naam}> crème is niet vastgesteld maar kan ook niet worden verworpen op basis van het beschikbare bewijs tot nog toe.

Als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld of die u als ernstig ervaart, vertel het uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U <{(Fantasie) naam}>

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

Niet bewaren boven 25°C.

Niet bevriezen.

Bewaren in de originele verpakking.

Houd de tube goed gesloten.

Gebruik niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en tube na “Niet te gebruiken na”.

Eenmaal geopend moet de tube binnen 12 maanden worden gebruikt. Mogelijk vindt u het nuttig om de datum van eerste opening op de ruimte voorzien op het doosje te schrijven.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Als u nog vragen of twijfels heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Datum van laatste herziening:

<{(Fantasie) naam}> crème

Wat bevat <{(Fantasie) naam}> crème

Het werkzame bestanddeel van <{(Fantasie) naam}> is pimecrolimus.

De andere bestanddelen (hulpstoffen) van <{(Fantasie) naam}> zijn triglyceriden, oleylalcohol, propyleenglycol, stearylalcohol, cetylalcohol, mono- en diglyceriden, natriumcetostearylsulfaat, benzylalcohol, citroenzuur (watervrij), natriumhydroxide en gezuiverd water.

Hoe ziet <{(Fantasie) naam}> er uit en de inhoud van de verpakking

<[nationaal te implementeren]>

Registratiehouder en fabrikant

<[nationaal te implementeren]>

<Dit geneesmiddel is toegelaten in de Lidstaten van de EEA onder de volgende namen:>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

<{Naam van de lidstaat}> <{Naam van het geneesmiddel}>

<[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]>

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de referentielidstaat, zullen ervoor zorgen dat de volgende voorwaarden door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen worden vervuld:

1. Communicatieplan

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten een uitgebreid niet-promotioneel communicatieplan implementeren dat ontworpen is om zowel artsen als patiënten in te lichten over het correcte gebruik van pimecrolimus volgens de goedgekeurde indicatie; om richtlijnen te geven over het starten en stoppen van de behandeling en hoe de crème moet worden aangebracht in verhouding tot de ernst van de aandoening; en verder om *off-label*-gebruik te ontmoedigen (met betrekking tot leeftijdsgroepen en hoogrisicogroepen die niet werden goedgekeurd).

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen zouden de referentielidstaat (RMS), als deel van het risicobeheerplan, de eindversies van de educatieve materialen voor de artsen en patiënten moeten bezorgen vóór ze worden verdeeld.

Een brief, gericht naar professionele gezondheidswerkers, moet op 3 april 2006 worden verstuurd naar alle betrokken professionelen in de gezondheidszorg.

2. Lymfoomstudie

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten de lymfoomstudie in 2009 hernemen en de resultaten aan de RMS rapporteren.

3. Registratiestudie (C2311)

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten zesmaandelijkse bijwerkingen overhandigen aan de RMS over de 10-jarige prospectieve observatieve cohortstudie om het risico op systemische kanker bij pediatrische patiëntjes te beoordelen.

4. Studie C2308

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten een hernieuwde analyse overmaken van de gegevens van dit patiëntcontrole-onderzoek om het risico op niet-melanome huidkanker in te schatten. De tijdslimiet zal afhangen van de omvang van de vernieuwde analyse, wat zal worden verduidelijkt door de RMS.

5. Farmacologische/Mechanistische Studies

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten de resultaten van alle geplande mechanistische studies rapporteren, als deel van het risicobeheerplan. Nadat deze resultaten werden bekeken, moet de behoefte aan bijkomende studies opnieuw met de RMS worden besproken.

6. Onafhankelijke DSMB

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen zullen een onafhankelijke *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) opstellen om elke 6 maanden de veiligheid van pimecrolimus te beoordelen op basis van alle beschikbare veiligheidsinformatie uit klinische proeven, farmaco-epidemiologische en postmarketing toezichtsgegevens. De DSMB zal worden samengesteld uit onafhankelijke artsen gespecialiseerd in dermatologie, pediatrische geneeskunde, immunologie, epidemiologie en oncologie. De raad zal tweemaal per jaar bijeen komen en alle veiligheidsgegevens uit klinische proeven, farmaco-epidemiologie en post-marketingonderzoeken over pimecrolimus onderzoeken. De DSMB zal elke 6 maanden een expertiserapport uitgeven dat zal worden bekend gemaakt bij alle nationale bevoegde instanties in de EU en toegevoegd aan de PSUR. Het eerste rapport zal worden afgeleverd in 2007 en deze vereiste zal op regelmatige basis opnieuw worden geëvalueerd.

7. HIV status, HTLV-1 voor T-cel lymfomen en EVB status voor B-cel lymfomen van patiënten

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten, indien beschikbaar, de immunestatus en de serologische gegevens overmaken wanneer individuele tumoren worden gerapporteerd aan de regelgevende autoriteiten en in de regelmatige PSUR's.

8. Periodieke veiligheidsupdates (PSUR's)

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten het indienen van zesmaandelijks PSUR's verder zetten. Dit zal opnieuw geëvalueerd worden op regelmatige basis.

Gevallen van tumoren en gordelroos (herpes zoster) moeten worden opgevolgd en regelmatige updates moeten worden overgemaakt via de PSUR's.

9. Risicobeheerplan

Conform de "Richtlijn over risicobeheersystemen voor medicijnen voor menselijk gebruik (EMA/CHMP/96268/2005)", moeten de houders van de vergunning voor het in de handel brengen een volledig risicobeheerplan aan de RMS overmaken.

10. Gebruik van pimecrolimus in de EU vs VS

De houders van de vergunningen voor het in de handel brengen moeten zichtbare verschillen tussen het gebruik van pimecrolimus in de VS versus de EU verduidelijken.

11. Het meten van *off-label*-gebruik bij patiënten zonder AD

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten het gebruik van Elidel bij patiënten zonder AD meten en deze bevindingen jaarlijks rapporteren. Dit zou *alle* leeftijdsgroepen moeten omvatten, met inbegrip van de leeftijdsgroep van jonger dan 2 jaar.

12. Het meten van *off-label*-gebruik bij patiënten met AD en jonger dan 2 jaar

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten het *off-label*-gebruik pimecrolimus meten bij patiënten van jonger dan 2 jaar.