

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, PODMIOTY ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo członkowskie	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania
Austria	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Austria	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Elidel 1%	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Isaplic 1%	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Czechy	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádraží 10 130 00 Praha 3 Czechy	Elidel 1% Krém	1%	Krem	Podanie na skórę
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypr	Elidel cream 1%	1%	Krem 15 g	Podanie na skórę
Cypr	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypr	Elidel cream 1%	1%	Krem 30 g	Podanie na skórę

Dania	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dania	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Dania	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dania	Aregen	1%	Krem	Podanie na skórę
Dania	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dania	Velov	1%	Krem	Podanie na skórę
Estonia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlandia	Elidel	1% Krem	Krem	Podanie na skórę
Finlandia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlandia	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Francja	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francja	Elidel	1%	Krem 15 g	Podanie na skórę
Francja	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francja	Elidel	1%	Krem 30 g	Podanie na skórę
Francja	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francja	Elidel	1%	Krem 60 g	Podanie na skórę

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

Islandia	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dania	Elidel cream 1%	1%	Krem	Podanie na skórę
Włochy	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Włochy	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Włochy	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Włochy	Ombex	1%	Krem	Podanie na skórę
Łotwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Litwa	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Wielka Brytania	Elidel	1% w/w	Krem	Podanie na skórę

Norwegia	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norwegia	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Polska	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Elidel	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Portugalia	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Aregen	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Portugalia	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Elidel	10 mg/g	Krem	Podanie na skórę
Słowacja	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Czechy	Elidel 1%	10mg w 1g (1%)	Krem	Podanie na skórę
Słowenia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Niemcy	Elidel	1%	Krem	Podanie na skórę
Hiszpania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hiszpania	Elidel 1 % cream	1 %	Krem	Podanie na skórę

Hiszpania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hiszpania	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Krem	Podanie na skórę
Hiszpania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hiszpania	Rizan 1 % cream	1 %	Krem	Podanie na skórę
Szwecja	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Szwecja	Elidel	1% krem	Krem	Podanie na skórę
Holandia	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Holandia	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg na g	Krem	Podanie na skórę
Wielka Brytania	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Wielka Brytania	Elidel 1% Cream	1% w/w	Krem	Podanie na skórę

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY WNIESIENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ ULOTEK DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH PIMEKROLIMUS (patrz aneks I)

Pimekrolimus jest inhibitorem kalcyneuryny zatwierdzonym w postaci 1% kremu. Pimekrolimus został początkowo zatwierdzony do stosowania u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry (AZS) w wieku 2 lat i powyżej w krótkotrwałym leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz długotrwałym leczeniu cyklicznym, aby zapobiec zaostrzeniom choroby.

Dania zwróciła się do CHMP o opinię w sprawie stosunku korzyści do ryzyka stosowania pimekrolimusu, zważywszy na zagrożenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego preparatu w zakresie potencjalnego ryzyka rozwoju raka. W związku z powyższym CHMP dokonał przeglądu danych na temat skuteczności i dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu, w tym zgłoszeń otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu, danych pochodzących z badań przedklinicznych, klinicznych i epidemiologicznych.

Jeżeli chodzi o skuteczność, pimekrolimus okazuje się mniej skuteczny niż leczenie pierwszego rzutu atopowego zapalenia skóry (miejscowe podawanie kortykosteroidów). Dlatego też CHMP zalecił ograniczenie wskazań terapeutycznych produktu do tych pacjentów, u których leczenie podawanymi miejscowo kortykosteroidami jest niewskazane lub niemożliwe. Sytuacje takie mogą dotyczyć nietolerancji na miejscowe podanie kortykosteroidów, brak skutku ich podawania oraz stosowanie leków na twarz i szyję, gdzie długotrwałe, cykliczne, miejscowe stosowanie kortykosteroidów może okazać się niewskazane.

Przedłużone narażenie układowe na dużą immunosupresję u pacjentów po przeszczepach, którym wcześniej podawano układowo inhibitory kalcyneuryny związane jest ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów skóry. Układowe narażenie ograniczone jest poprzez miejscowe podawanie pimekrolimusu. Nie można jednak wykluczyć miejscowego działania immunosupresyjnego w skórze.

W czasie klinicznej fazy rozwoju preparatu oraz po wprowadzeniu preparatu do obrotu otrzymano zgłoszenia przypadków złośliwych nowotworów (chłoniaka T-komórkowego i raka skóry), związanych ze stosowanym miejscowo pimekrolimusem. Zgłoszone nowotwory złośliwe były bardzo zróżnicowane pod względem pochodzenia i umiejscowienia. Czas ekspozycji na pimekrolimus w kremie do momentu diagnozy nowotworu złośliwego w każdym przypadku się różnił i nie można było zaobserwować żadnego określonego trendu. CHMP przyznał, że nowotwory skóry mogą upodabniać się do AZS i utrudniać ich diagnozę. Przejrzawszy jednak dostępne dane, CHMP wysunął wniosek, że nie można także wykluczyć potencjalnego związku podawania pimekrolimusu z rozwojem nowotworów.

CHMP zapoznał się także z istniejącymi danymi z badań klinicznych i epidemiologicznych. CHMP stwierdził, że dotychczasowe dane z raportów badań epidemiologicznych nie pozwalają wyciągnąć wniosków odnośnie do potencjalnego ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego. Dane te nie są jeszcze ostateczne, a badania wykazują słabe punkty, ograniczające ich interpretację. Głównymi przyczynami są zbyt krótki czas ekspozycji, zbyt krótki czas obserwacji chorych oraz braki w metodologii badań. Należy wprowadzić kilka poprawek do schematów badań oraz potrzeba więcej czasu, aby pimekrolimus był stosowany u większej liczby chorych, których będzie można obserwować wystarczająco długo.

W świetle dostępnych dziś danych, CHMP wysunął wniosek, że należy nadal badać długoterminową skuteczność stosowania pimekrolimusu. Podmiot odpowiedzialny przygotował już plan monitorowania bezpieczeństwa preparatu w celu dalszej oceny bezpieczeństwa długoterminowego stosowania pimekrolimusu, obejmujący rejestr pacjentów pediatrycznych.

Jednocześnie CHMP wyraził zaniepokojenie stopniem użycia pimekrolimusu stosowanego miejscowo u dzieci poniżej 2 lat (dla których jego stosowanie nie zostało zatwierdzone), u których układ immunologiczny jest w fazie rozwoju. Dlatego też CHMP zażądał, aby podmiot odpowiedzialny powziął odpowiednie środki w celu dopilnowania, by preparat Elidel nie był stosowany w tej grupie wiekowej.

Komitet wysunął także wniosek, że informacja o produkcie leczniczym powinna zawierać ostrzeżenie dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia nowotworu oraz sformułowanie dotyczące stosowania preparatu jako leku drugiego rzutu.

PODSTAWY ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ ULOTOK DLA PACJENTA

Mając na uwadze, co następuje,

- Komitet rozpatrzył sprawę przekazaną zgodnie z art. 31 dyrektywy Komisji Europejskiej nr 2001/83, z późniejszymi zmianami, dotyczącą produktów leczniczych zawierających miejscowo podawany pimekrolimus.
- Komitet uznał pimekrolimus w kremie za środek skuteczny w leczeniu łagodnego i umiarkowanego atopowego zapalenia skóry; CHMP uznał jednak, że wskazania terapeutyczne dla powyższego preparatu powinny ulec zawężeniu do pacjentów, u których leczenie miejscowe za pomocą kortykosteroidów jest niewskazane lub niemożliwe.
- Komitet potwierdził, że zgłoszono przypadki wystąpienia nowotworu złośliwego (raka skóry i chłoniaka) u pacjentów leczonych pimekrolimusem w kremie. W świetle dostępnych danych (przedklinicznych, klinicznych i epidemiologicznych) CHMP wysunął wniosek, że nie można wykluczyć potencjalnego związku stosowania pimekrolimusu z występowaniem nowotworu, dlatego też potrzebne są dalsze badania potwierdzające możliwości do przyjęcia długoterminowy profil bezpieczeństwa stosowania preparatu.
- Komitet uznał zatem stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających pimekrolimus jako korzystny w „leczeniu pacjentów w wieku 2 lat i powyżej z łagodnym lub umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry, u których leczenie podawanymi miejscowo kortykosteroidami jest niewskazane lub niemożliwe. Sytuacje takie mogą dotyczyć nietolerancji na miejscowe podanie kortykosteroidów, brak skutku ich podawania oraz stosowanie leków na twarz i szyję, gdzie długotrwałe, cykliczne, miejscowe stosowanie kortykosteroidów może okazać się niewskazane”. CHMP stwierdził ponadto, że wymienione poniżej informacje powinny zostać uwzględnione w charakterystykach produktu leczniczego i odpowiednich rozdziałach ulotek dla pacjenta:
 - Leczenie za pomocą pimekrolimusu w kremie powinno być rozpoczynane wyłącznie pod kierunkiem lekarza doświadczonego w diagnozie i leczeniu atopowego zapalenia skóry.
 - Leczenie należy prowadzić cyklicznie, nie zaś w sposób ciągły.
 - Stwierdzenie podkreślające, że pimekrolimusu nie należy nakładać na zmiany chorobowe skóry uznane za potencjalnie złośliwe lub we wczesnej fazie złośliwości.
 - Nie należy stosować pimekrolimusu w kremie u osób dorosłych lub dzieci z obniżoną odpornością.

- Stwierdzenie, że pimekrolimus w kremie nie należy stosować u dzieci poniżej 2 roku życia.
- Informacja dotycząca przypadków wystąpienia nowotworów złośliwych zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W związku z powyższym CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych, o których mowa w aneksie I, w przypadku których wprowadzono poprawki do odpowiednich rozdziałów charakterystyk produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawione w aneksie III.

ANEKS III

Uwaga: Niniejszy Aneks III (Charakterystyka Produktu Leczniczego, Oznakowanie Opakowań i Ulotka dla Pacjenta) jest tym, który został załączony w formie aneksu do decyzji Komisji na podstawie odniesienia do art. 31 dla produktów leczniczych zawierających pimekrolimus. Tekst obowiązywał w tym czasie.

Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji Aneksu III zgodnie z potrzebami. Dlatego też Aneks III niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa własna}

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 g kremu zawiera 10 mg of pimekrolimusa.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAC FARMACEUTYCZNA

Krem.

Krem o białawym zabarwieniu, homogeniczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów w wieku 2 lat i powyżej z łagodnym i umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry gdy nie zaleca się lub nie jest możliwe miejscowe zastosowanie kortykosteroidów. Mogą to być następujące przypadki:

- nietolerancja miejscowo stosowanych kortykosteroidów
- brak skuteczności kortykosteroidów stosowanych miejscowo
- stosowanie skórę okolicach twarzy i szyi gdzie może być nieodpowiednie przedłużone sporadyczne stosowanie miejscowych kortykosteroidów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem {Nazwa własna} powinno być rozpoczynane przez lekarzy posiadających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry.

{Nazwa własna} może być stosowany krótkotrwale w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych atopowego zapalenia skóry oraz cyklicznie długotrwale w celu zapobiegania nawrotom choroby.

Leczenie z zastosowaniem {Nazwa własna} powinno być rozpoczęte po wystąpieniu pierwszych objawów podmiotowych i przedmiotowych atopowego zapalenia skóry. {Nazwa własna} powinien być stosowany możliwe jak najkrócej w czasie rzutu choroby. {Nazwa własna} może być stosowany jedynie w tych miejscach, gdzie występuje atopowe zapalenie skóry. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych pacjent lub lekarz prowadzący powinien przerwać stosowanie {Nazwa własna}; Leczenie powinno być sporadyczne, krótkotrwale i nie ciągłe. {Nazwa własna} należy nakładać cienką warstwę na chorobowo zmienioną powierzchnię skóry dwa razy na dobę.

Dane z badań klinicznych potwierdzają możliwość stosowania preparatu {Nazwa własna} w leczeniu sporadycznym nie dłużej niż 12 miesięcy.

W przypadku braku poprawy po 6 tygodniach stosowania leku lub w przypadku, gdy wystąpi zaostrzenie choroby, należy przerwać stosowanie preparatu {Nazwa własna}. Należy potwierdzić rozpoznanie atopowego zapalenia skóry i rozważyć inne sposoby leczenia.

Dorośli

Cienką warstwę preparatu {Nazwa własna} należy nakładać dwa razy na dobę na zmienioną chorobowo skórę, a następnie delikatnie wcierać, aż do całkowitego wchłonięcia się preparatu. Preparat {Nazwa własna} należy stosować na zmienioną chorobowo skórę aż do ustąpienia objawów choroby, po czym należy zaprzestać stosowania preparatu.

{Nazwa własna} można stosować na wszystkie obszary skóry, w tym także na skórę głowy, twarzy, szyi oraz powierzchnie skóry objęte wyprzeniem, z wyjątkiem błon śluzowych. Nie należy stosować preparatu {Nazwa własna} w postaci opatrunku okluzyjnego (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

W długotrwałym leczeniu atopowego zapalenia skóry (wyprysk atopowy) preparat {Nazwa własna} należy zastosować po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych tej choroby, co zapobiega dalszemu zaostrzeniu schorzenia. Preparat {Nazwa własna} należy stosować dwa razy na dobę.

Środki zmiękczające skórę można stosować bezpośrednio po nałożeniu preparatu {Nazwa własna}.

Dzieci

Stosowanie preparatu {Nazwa własna} u dzieci poniżej 2 lat nie jest zalecane ze względu na brak wystarczających danych.

Dawkowanie i sposób podawania u dzieci (w wieku 2-11 lat) i młodzieży (w wieku 12-17 lat) jest takie samo jak u pacjentów dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku

Atopowe zapalenie skóry (wyprysk atopowy) rzadko występuje u osób w wieku 65 lat i starszych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem preparatu {Nazwa własna} wzięła udział niewystarczająca liczba pacjentów w tym przedziale wiekowym, aby móc ocenić czy ich reakcja na lek różni się od reakcji pacjentów w młodszym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na pimekrolimus, na inne makrolaktamy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat {Nazwa własna} krem nie powinien być stosowany u pacjentów z wrodzonym lub nabytym brakiem odporności lub u pacjentów poddanych leczeniu wywołującemu immunosupresję.

Nie są znane odległe skutki na miejscową odpowiedź immunologiczną skóry i częstość występowania nowotworów złośliwych skóry. {Nazwa własna} nie powinien być stosowany w miejscu występowania nowotworowych zmian skórnych lub zmian przednowotworowych.

Preparatu {Nazwa własna} nie należy stosować na powierzchnię skóry objętą zakażeniem wirusowym (Herpes simplex, ospa wietrzna).

Nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu {Nazwa własna} w leczeniu zakażonego atopowego zapalenia skóry. Przed rozpoczęciem stosowania preparatu {Nazwa własna} należy opanować objawy zakażenia w okolicy leczonej.

Ponieważ pacjenci z atopowym zapaleniem skóry są predysponowani do wystąpienia u nich powierzchniowych zakażeń skóry, w tym wyprysku opryszczkowego (ospopodobna wysypka Kaposiego), stosowanie preparatu {Nazwa własna} może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia skóry wirusem Herpes simplex lub wystąpieniem wyprysku opryszczkowego (objawiającego się szybkim rozprzestrzenianiem się zmian pęcherzykowych i nadżerkowych).

W przypadku wystąpienia zakażenia skóry wirusem Herpes simplex należy przerwać stosowanie preparatu {Nazwa własna} do czasu opanowania zakażenia wirusowego.

U pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry może występować zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych skóry (liszajec) podczas leczenia preparatem {Nazwa własna}.

Preparat {Nazwa własna} może wywołać w miejscu stosowania łagodne i przejściowe odczyny takie, jak uczucie ciepła i (lub) pieczenia skóry. Jeśli po nałożeniu kremu nastąpi silna reakcja miejscowa, należy ponownie rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Należy unikać kontaktu z oczami i błonami śluzowymi a jeżeli dojdzie do takiej sytuacji należy usunąć krem z tych powierzchni i (lub) przepłukać je wodą.

Lekarze powinni poinformować pacjentów o właściwych sposobach ochrony przed słońcem, takich jak skrócenie czasu ekspozycji na słońce, używanie preparatów z filrami ochronnymi i osłanianie skóry odpowiednim ubraniem (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

{Nazwa własna} zawiera alkohol cetylowy i alkohol stearylowy, które mogą wywoływać miejscowe reakcje skórne. {Nazwa własna} zawiera również glikol propylenowy, który może powodować podrażnienie skóry.

Substancją czynną zawartą w preparacie {Nazwa własna} jest pimekrolimus, inhibitor kalcyneuryny. U pacjentów po przeszczepie, narażonych na długotrwałą ogólnoustrojową intensywną immunosupresję, zastosowanie inhibitorów kalcyneuryny związane było ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chłoniaków i nowotworów skóry.

Donoszono o przypadkach nowotworów, w tym skórnych innych typów chłoniaka, oraz nowotworów skóry u pacjentów stosujących pimekrolimus w kremie. Jednakże u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry leczonych preparatem {Nazwa własna} nie stwierdzono znaczącego zwiększenia ogólnoustrojowego stężeń pimekrolimusa.

Populacje z potencjalnie większym ryzykiem narażenia ogólnoustrojowego

Nie badano zastosowania preparatu {Nazwa własna} u pacjentów z zespołem Nethertona. Ze powodu ryzyka wystąpienia zwiększonej absorpcji układowej pimekrolimusa, nie zaleca się stosowania preparatu {Nazwa własna} u pacjentów z zespołem Nethertona.

Nie zaleca się stosowania preparatu {Nazwa własna} u pacjentów z erytrodermią, ponieważ nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Nie badano u pacjentów zastosowania preparatu {Nazwa własna} w postaci opatrunku okluzyjnego. Nie zaleca się tego typu opatrunków.

U pacjentów z ciężkim zakażeniem i (lub) uszkodzoną skórą stężenia ogólnoustrojowe mogą być większe.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono systematycznej oceny potencjalnych interakcji pomiędzy preparatem {Nazwa własna} a innymi lekami. Pimekrolimus jest wyłącznie metabolizowany przy udziale cytochromu CYP 450 3A4. Z uwagi na minimalny stopień wchłaniania preparatu, interakcje pomiędzy preparatem {Nazwa własna}, a lekami o działaniu ogólnym są mało prawdopodobne (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”).

Dostępne dane wskazują, że preparat {Nazwa własna} może być równocześnie stosowany z antybiotykami, lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami (podawanymi doustnie/donosowo/w postaci inhalacji).

Ze względu na minimalny stopień absorpcji, potencjalne systemowe interakcje ze szczepionkami są mało prawdopodobne. Jednakże nie badano tego typu interakcji. U pacjentów w zaawansowanym stopniu choroby zaleca się zatem wykonywanie szczepień w czasie przerw w leczeniu.

Brak doświadczenia odnośnie jednoczesnego stosowania z terapiami immunosupresyjnymi stosowanymi w leczeniu atopowego zapalenia skóry, takimi jak fototerapia promieniami UVB, UVA, PUVA, azatiopryna i cyklosporyna A.

{Nazwa własna} nie działa fotokarcynogennie na zwierzęta (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Pomimo braku danych u ludzi, w trakcie leczenia preparatem {Nazwa własna} należy unikać nadmiernego naświetlania skóry promieniami ultrafioletowymi, w tym solarium lub terapii PUVA, UVA lub UVB.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak wystarczających danych na temat zastosowania preparatu {Nazwa własna} u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach z zastosowaniem podawania na skórę nie wykazały żadnych bezpośrednich lub pośrednich negatywnych wpływów na przebieg ciąży/rozwój zarodka. Badania na zwierzętach po podaniu doustnym wykazały działanie toksyczne na reprodukcję (patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”). Ze względu na minimalny stopień wchłaniania pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym preparatu {Nazwa własna} (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”), uważa się, że potencjalne ryzyko dla ludzi jest ograniczone. Jednakże preparat {Nazwa własna} nie powinien być stosowany w okresie ciąży.

Laktacja

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wydzielania do mleka po zastosowaniu miejscowym oraz nie badano zastosowania preparatu {Nazwa własna} u kobiet karmiących. Nie wiadomo, czy pimekrolimus jest wydzielany do mleka po zastosowaniu miejscowym.

Jednakże ze względu na minimalny stopień wchłaniania pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym preparatu {Nazwa własna}, (patrz punkt 5.2 „Właściwości farmakokinetyczne”), uważa się, że potencjalne ryzyko dla ludzi jest ograniczone. Należy zachować ostrożność stosując preparat {Nazwa własna} u kobiet karmiących.

Kobiety karmiące mogą stosować preparat {Nazwa własna}, ale nie powinny nakładać preparatu {Nazwa własna} na piersi, aby zapobiec niezamierzonemu doustnemu przyjęciu preparatu przez noworodki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

{Nazwa własna} nie wywołuje żadnych znanych objawów wpływających na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu zastosowania, które zostały zgłoszone przez około 19% pacjentów leczonych preparatem {Nazwa własna} i 16% pacjentów z grupy kontrolnej. Reakcje te występowały zwykle na początku leczenia, ich nasilenie było łagodne do umiarkowanego i były krótkotrwałe.

Skala częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami).

- bardzo często: uczucie pieczenia w miejscu zastosowania.
- często: odczyny w miejscu zastosowania (podrażnienie, świąd i rumień), zakażenia skóry (zapalenie mieszków włosowych).
- niezbyt często: czyrak, liszajec, opryszczka zwykła, półpasiec, wyprysk opryszczkowy skóry (eczema herpeticum), mięczak zakaźny, brodawczak skóry, odczyny skórne w miejscu zastosowania, takie jak wysypka, ból, parestezje, łuszczenie się, suchość, obrzęk i nasilenie wyprysku atopowego.
- rzadko: nietolerancja alkoholu (w większości przypadków w krótkim czasie od przyjęcia alkoholu wystąpiły nagle zaczerwienienie twarzy, wysypka, uczucie rozpalenia, swędzenie lub obrzęk), alergiczne odczyny skórne (np. zapalenie skóry, pokrzywka).

Po wprowadzeniu preparatu do obrotu: donoszono o rzadkich przypadkach wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaka skórnoo oraz chłoniaków innych typów i nowotworów skóry u pacjentów stosujących pimekrolimus w kremie (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem preparatu {Nazwa własna}.

Nie odnotowano przypadków niezamierzonego spożycia preparatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX15

Właściwości farmakologiczne na podstawie badań przedklinicznych

Pimekrolimus jest lipofilową pochodną makrolaktamu askomycyny o działaniu przeciwzapalnym i komórkowym selektywnym inhibitorem syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych.

Pimekrolimus o dużym powinowactwie do makrofiliny-12 wiąże się z nią i hamuje zależną od wapnia fosfatazę kalcyneuryny. W konsekwencji hamuje syntezę cytokin zapalnych w limfocytach T.

W badaniach na zwierzętach z zapaleniem skóry pimekrolimus po zastosowaniu miejscowym i ogólnym wykazuje silne działanie przeciwzapalne. W badaniach na świniami z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry pimekrolimus zastosowany miejscowo jest równie skuteczny jak silnie działające kortykosteroidy. W przeciwieństwie do kortykosteroidów pimekrolimus nie wywołuje atrofii skóry u świń i nie działa na komórki Langerhansa w skórze myszy.

Pimekrolimus ani nie zaburza pierwotnej odpowiedzi immunologicznej ani też nie wpływa na węzły chłonne u myszy z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry. Pimekrolimus podany miejscowo w porównaniu z kortykosteroidami, przenika w podobny sposób przez skórę, jednak w mniejszym stopniu ulega absorpcji systemowej.

Podsumowując pimekrolimus ma różny od kortykosteroidów, selektywny na skórę profil farmakologiczny.

Dane kliniczne

Skuteczność oraz profil bezpieczeństwa preparatu {Nazwa własna} oceniano w badaniach II i III fazy, do których włączono ponad 2 000 pacjentów, w tym niemowlęta (≥ 3 miesiąca życia), dzieci, młodzież i dorosłych. Ponad 1500 pacjentów było leczonych preparatem {Nazwa własna} i ponad 500 pacjentów otrzymywało leczenie kontrolne tzn. *vehiculum* preparatu {Nazwa własna} i (lub) kortykosteroidy o działaniu miejscowym.

Krótkotrwałe (doraźne) leczenie:

Dzieci i młodzież: Przeprowadzono dwa 6-tygodniowe badania kontrolowane *vehiculum*, z udziałem łącznie 403 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. U pacjentów stosowano dwa razy na dobę preparat {Nazwa własna}. Dane z obu badań analizowano łącznie.

Niemowlęta: Podobne, 6-tygodniowe badanie przeprowadzono z udziałem 186 pacjentów w wieku od 3 do 23 miesięcy.

W wymienionych trzech 6-tygodniowych badaniach, w punkcie końcowym uzyskano następujące końcowe wyniki dotyczące skuteczności:

Punkt końcowy	Kryteria oceny	Dzieci i młodzież			Niemowlęta		
		{Nazwa własna} 1% (N=267)	<i>vehiculum</i> (N=136)	wartość p	{Nazwa własna} 1% (N=123)	<i>vehiculum</i> (N=63)	wartość p
COB*:	Skóra gładka lub prawie gładka ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
COB*	Poprawa ²	59,9%	33%	nie obliczono	68%	40%	nie obliczono
Świad:	Brak lub łagodny	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
WNE ^o :	Całość (średnia %-owa zmiana) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
WNE ^o :	Głowa/Szyja (średnia %-owa zmiana) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Całościowa Ocena Badaczy

^o Wskaźnik nasilenia egzemy (WNE): średnia %-owa zmiana w zakresie objawów klinicznych (rumień, nacieki, starcie naskórka, liszajowacenie) i powierzchni objętej zmianami

¹: Wartość p w oparciu o test CMH w rozbiciu na ośrodki

²: Poprawa = niższa wartość COB w stosunku do wartości wyjściowych

³: Wartość p w oparciu o model ANCOVA dla WNE w punkcie końcowym, 43 dniu, gdzie ośrodek i leczenie to czynniki a wyjściowa wartość WNE (dzień 1) to współzmienna;

Istotną poprawę w zakresie świądu obserwowano w ciągu pierwszego tygodnia leczenia u 44% dzieci i młodzieży oraz u 70% niemowląt.

Dorośli: {Nazwa własna} był mniej skuteczny niż 0,1% 17-walerianian betametazonu stosowany w krótkotrwałym leczeniu (3 tygodnie) dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Leczenie długotrwałe

Przeprowadzono dwa badania podwójnie ślepej próby z udziałem 713 dzieci i młodzieży (w wieku od 2 do 17 lat) oraz 251 niemowląt (w wieku od 3 do 23 miesięcy), dotyczące długotrwałego leczenia atopowego zapalenia skóry. {Nazwa własna} oszacowano jako leczenie podstawowe.

Stosowanie preparatu {Nazwa własna} rozpoczynano po wystąpieniu pierwszych objawów swędzenia i zaczerwienienia, aby zapobiec nasileniu objawów atopowego zapalenia skóry. Jedynie w przypadku wystąpienia ciężkich objawów choroby, których nie udało się opanować po zastosowaniu preparatu {Nazwa własna}, wdrażano leczenie miejscowe kortykosteroidami o umiarkowanej sile działania. Po rozpoczęciu leczenia kortykosteroidami przerwano stosowanie preparatu {Nazwa własna}. Aby zachować zaślepienie charakter próby pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali *vehiculum* preparatu {Nazwa własna}.

Oba badania wykazały istotne zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby ($p < 0,001$) na korzyść leczenia preparatem {Nazwa własna}; we wszystkich dodatkowych ocenach (Wskaźnik

nasilenia egzemy, COB, ocena pacjenta) leczenie preparatem {Nazwa własna} okazało się bardziej skuteczne; świąd opanowano w okresie jednego tygodnia stosowania preparatu {Nazwa własna}. Więcej pacjentów stosujących {Nazwa własna} nie doświadczyło zaostrzenia choroby w okresie 6 miesięcy [dzieci (61% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 34% w grupie kontrolnej) niemowlęta (70% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 33% w grupie kontrolnej)] i w okresie 12 miesięcy [dzieci (51% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 28% w grupie kontrolnej), niemowlęta (57% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 28% w grupie kontrolnej)].

Stosowanie preparatu {Nazwa własna} pozwala ograniczyć stosowanie miejscowo stosowanych kortykosteroidów: więcej pacjentów leczonych preparatem {Nazwa własna} podczas 12 miesięcy nie stosowało kortykosteroidów [dzieci (57% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 32% w grupie kontrolnej), niemowlęta (64% w grupie preparatu {Nazwa własna} w porównaniu do 35% w grupie kontrolnej)]. Skuteczność preparatu {Nazwa własna} utrzymywała się w trakcie leczenia.

Przeprowadzono podobnie zaprojektowane 6-miesięczne, randomizowane z podwójnie ślepą próbą, grupami równoległymi, kontrolowane *vehiculum* badanie o podobnym schemacie, z udziałem 192 dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry. Kortykosteoidy działające miejscowo stosowano przez $14,2 \pm 24,2\%$ dni 24-tygodniowego okresu leczenia w grupie otrzymującej preparat {Nazwa własna} i przez $37,2 \pm 34,6\%$ dni w grupie kontrolnej ($p < 0,001$). U 50% pacjentów leczonych preparatem {Nazwa własna} nie występowały zaostrzenia choroby w porównaniu do 24% pacjentów randomizowanych do grupy kontrolnej.

U dorosłych pacjentów z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry przeprowadzono, trwające 1 rok, badanie kliniczne z podwójnie ślepą próbą, w którym porównywano preparat {Nazwa własna} z acetonidem triamcynolonu podawanym w postaci 0,1% kremu (na tułów i kończyny) wraz z octanem hydrokortyzonu podawanym w postaci 1% kremu (na twarz, szyję i powierzchnie objęte wyprzeniem). Zarówno preparat {Nazwa własna}, jak i miejscowo podawane kortykosteroidy były stosowane bez ograniczeń. Połowa pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywała kortykosteroidy o działaniu miejscowym przez więcej niż 95% czasu trwania badania. {Nazwa własna} był mniej skuteczny niż 0,1% acetonid triamcynolonu stosowany w postaci kremu (na tułów i kończyny) wraz z octanem hydrokortyzonu stosowanym w postaci 1% kremu (na twarz, szyję i powierzchnie objęte wyprzeniem) w długotrwałym leczeniu (52 tygodnie) u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry.

Badania kliniczne dotyczące leczenia długotrwałego trwały 1 rok. Brak danych klinicznych odnośnie leczenia trwającego ponad 1 rok.

Nie badano częstości stosowania większej niż dwa razy na dobę.

Badania specjalistyczne

Badania tolerancji leku wykazały, że preparat {Nazwa własna} nie powoduje uczulenia kontaktowego, efektu fototoksycznego lub fotouczulającego, jak również nadmiernych podrażnień.

Działanie preparatu {Nazwa własna} powodujące atrofię skóry u ludzi badano w porównaniu z działaniem stosowanych miejscowo steroidów o umiarkowanym i bardzo silnym działaniu (walerianian betametazonu w postaci kremu 0,1%, acetonid triamcynolonu w postaci kremu 0,1%) oraz z *vehiculum* u szesnastu zdrowych ochotników leczonych przez 4 tygodnie. Oba kortykosteroidy podawane miejscowo istotnie zmniejszyły grubość skóry mierzoną za pomocą echografii w porównaniu do preparatu {Nazwa własna} i *vehiculum*, które nie powodowały zmniejszenia grubości skóry.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dane z badań na zwierzętach

Biodostępność pimekrolimusa u świnek miniaturowych po pojedynczej dawce podanej na skórę (po nałożeniu na 22 godziny pod opatrunek częściowo okluzyjny) wynosiła 0,03%. Większość materiału

pochodzącego od substancji czynnej w skórze w miejscu zastosowania (prawie wyłącznie niezmienny pimekrolimus) pozostawała praktycznie bez zmian przez 10 dni.

Dane dotyczące ludzi

Wchłanianie u osób dorosłych

Układowe narażenie na pimekrolimus badano u 12 osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry leczonych preparatem {Nazwa własna} dwa razy na dobę przez okres 3 tygodni. Choroba obejmowała 15-59% powierzchni ciała (ang. BSA – body surface area). Odnotowano 77,5% przypadków, w których stężenie pimekrolimusa we krwi było poniżej 0,5 ng/ml i 99,8% przypadków we wszystkich próbach, w których stężenie wynosiło poniżej 1 ng/ml. Największe stężenie pimekrolimusa we krwi, uzyskane u jednego pacjenta, wynosiło 1,4 ng/ml.

U 40 dorosłych pacjentów leczonych preparatem {Nazwa własna} do 1 roku, u których choroba początkowo obejmowała 14–62% powierzchni ciała, w 98% przypadków stężenie pimekrolimusa we krwi było poniżej 0,5 ng/ml. Maksymalne stężenie pimekrolimusa we krwi wynoszące 0,8 ng/ml zaobserwowano w 6-tym tygodniu leczenia zaledwie u 2 pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zwiększenia stężenia pimekrolimusa we krwi w czasie trwania 12 miesięcznego leczenia. U 8 dorosłych pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, u których wartości AUC mogły być określone ilościowo, wartości pola powierzchni pod krzywą $AUC_{(0-12h)}$ wynosiły od 2,5 do 11,4 ng h/ml.

Wchłanianie u dzieci

Układowe narażenie na pimekrolimus badano u 58 dzieci w wieku od 3 miesięcy do 14 lat. Zmiany chorobowe obejmowały 10-92% powierzchni ciała. Dzieci te leczono preparatem {Nazwa własna}, stosując go dwa razy na dobę przez 3 tygodnie i pięcioro z nich leczono do 1 roku, stosując lek w razie konieczności.

Stężenia pimekrolimusa we krwi były małe, bez względu na powierzchnię zmienionej chorobowo skóry lub czas trwania leczenia. Zakres tych wartości był podobny do wartości u osób dorosłych. Około 60% stężeń pimekrolimusa we krwi wynosiło poniżej 0,5 ng/ml, a 97% stężeń we wszystkich próbach wynosiło poniżej 2 ng/ml. Największe stężenie pimekrolimusa we krwi otrzymane u dwóch pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 14 lat wynosiło 2,0 ng/ml.

U niemowląt (w wieku od 3 do 23 miesięcy), największe stężenie pimekrolimusa we krwi, uzyskane u jednego pacjenta wynosiło 2,6 ng/ml. U pięciorga dzieci leczonych do 1 roku stężenia pimekrolimusa we krwi były małe (maksymalne stężenie we krwi wynosiło 1,94 ng/ml u jednego pacjenta). Nie odnotowano zwiększenia stężenia pimekrolimusa we krwi u żadnego pacjenta w trakcie trwania 12-miesięcznego leczenia.

U ośmiorga dzieci w wieku od 2 do 14 lat wartości pola pod krzywą $AUC_{(0-12h)}$ wynosiły od 5,4 do 18,8 ng h/ml. Zakresy wartości AUC obserwowane u pacjentów, u których choroba objęła <40% BSA powierzchni ciała, w stanie wyjściowym były porównywalne z zakresami wartości AUC u pacjentów, u których zmienione chorobowo było $\geq 40\%$ powierzchni ciała.

Maksymalna zmieniona chorobowo powierzchnia skóry wynosiła 92% w klinicznych badaniach farmakologicznych i do 100% w badaniach fazy III.

Dystrybucja, metabolizm i wydalanie

W związku z selektywnym działaniem pimekrolimusa na skórę, stężenie we krwi po zastosowaniu miejscowym jest bardzo małe. Z tego względu nie przeprowadzono oceny metabolizmu pimekrolimusa po zastosowaniu miejscowym.

Po jednorazowym doustnym podaniu pimekrolimusa znakowanego izotopem osobom zdrowym, pimekrolimus występował we krwi głównie w postaci niezmięnionej, występowały również liczne, mniej istotne metabolity charakteryzujące się umiarkowaną biegunowością, które prawdopodobnie były produktami O-demetylacji i utleniania.

Dawka substancji czynnej znakowana izotopem została wydalona głównie z kałem (78,4%), a jedynie mała jej część została wydalona z moczem (2,5%). Całkowity średni odzysk radioaktywności wynosił 80,9%. Substancji macierzystej nie stwierdzono w moczu, a mniej niż 1% dawki pimekrolimusa znakowanej izotopem występowało w postaci niezmienionej.

Nie obserwowano metabolizmu pimekrolimusa w skórze człowieka *in vitro*.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję i rakotwórczości po podaniu doustnym ujawniły efekty przewyższające te obserwowane u ludzi i nie mające znaczenia klinicznego. Pimekrolimus nie ma działania genotoksycznego, właściwości antygenowych, fototoksycznych, fotoalergizujących lub fotokarcynogennych. Badania wpływu na rozwój zarodka/płodu u szczurów i królików oraz badania karcynogenności u myszy i szczurów, po podaniu na skórę, były negatywne.

Wpływ na narządy rozrodcze i zmianę funkcji hormonów płciowych obserwowano w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnie samcom i samicom szczurów dawki 10 lub 40 mg/kg mc./dobę (równe 20 do 60-krotnie maksymalnemu narażeniu człowieka po zastosowaniu na skórę). Ma to odzwierciedlenie w wynikach badań wpływu na płodność. Najwyższy poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się niepożądanego działania na płodność samic (wartość NOAEL) wynosił 10 mg/kg mc./dobę (równe 20-krotnemu maksymalnemu narażeniu człowieka po zastosowaniu na skórę). W badaniach embriotoksyczności po podaniu królikom dawki doustnie, obserwowano wyższy współczynnik resorpcji mający wpływ na toksyczność u ciężarnych samic po podaniu dawki 20 mg/kg mc./dobę (równe 7-krotnemu maksymalnemu narażeniu człowieka po zastosowaniu na skórę); nie miało to wpływu na średnią liczbę żywych płodów.

Zależne od dawki zwiększenie częstości występowania chłoniaków obserwowano u małp w zakresie wszystkich dawek w 39-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym. Objawy wyzdrowienia i (lub) przynajmniej częściowej odwracalności działania odnotowano po odstawieniu leku u kilku zwierząt. Niemożność określenia wartości NOAEL przeszkadza w ocenie marginesu bezpieczeństwa pomiędzy stężeniami nierakotwórczymi u małp i narażeniem u pacjentów. Ogólnoustrojowe narażenie przy wartości LOAEL 15 mg/kg mc./dobę było 31razy większa niż maksymalnego narażenie obserwowane u ludzi (dzieci). Związek tych danych z bezpieczeństwem stosowania u ludzi nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Triglicerydy o średniej długości łańcucha
Alkohol oleilowy
Glikol propylenowy
Alkohol stearylowy
Alkohol cetylowy
Mono- i diglicerydy
Sodu cetostearylosiarczan
Alkohol benzylowy
Kwas cytrynowy bezwodny
Sodu wodorotlenek
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

2 lata. Po pierwszym otwarciu tuby: 12 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tuba aluminiowa pokryta od wewnątrz fenolo-epoksydowym lakierem ochronnym i zamykane nakrętką z polipropylenu.

Tuby zawierające 15, 30, 60 i 100 g preparatu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Środki zmiękczające skórę można stosować równocześnie z preparatem {Nazwa własna} (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany}

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

{RODZAJ OPAKOWANIA}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

{Nazwa własna} 1% krem

{Nazwa (własna) i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) moc postać farmaceutyczna}
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Pimekrolimus

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 g kremu zawiera 10 mg pimekrolimusa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Triglicerydy o średniej długości łańcucha, alkohol oleilowy, glikol propylenowy, alkohol stearylowy, alkohol cetylowy, mono- i diglicerydy, sodu cetostearylosiarczan, alkohol benzylowy, kwas cytrynowy bezwodny, sodu wodorotlenek, woda oczyszczona.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Krem

Tuby zawierające <15>, <30>, <60> i <100> gramów. [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie na skórę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

Nałożyć cienką warstwę preparatu <{Nazwa własna}> i całkowicie pokryć nią chorą skórę.

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

<{Nazwa własna}> 1% krem
Pimekrolimus

Podanie na skórę

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności: {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Tuby zawierające <15>, <30>, <60> i <100> gramów. [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

8. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

9. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

{Nazwa własna} 1% krem

<{Nazwa (własna) i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) moc postać farmaceutyczna}>
<[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]>

{pimekrolimus}

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest {Nazwa własna} krem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem {Nazwa własna} krem
3. Jak stosować {Nazwa własna} krem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek {Nazwa własna} krem
6. Inne informacje

1. CO TO JEST {NAZWA WŁASNA} KREM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

{Nazwa własna} krem jest białym, bezzapachowym, nie barwiącym i łatwo rozsąmrowującym się kremem zawierającym 1% wagowy pimekrolimusa. Nie zawiera żadnych steroidów.

{Nazwa własna} krem w sposób wybiórczy leczy stan zapalny skóry zwany atopowym zapaleniem skóry (wyprysk atopowy). Oddziałuje na komórki skóry powodujące stan zapalny, charakterystyczne czerwone zabarwienie skóry i świąd spowodowany przez wyprysk atopowy.

{Nazwa własna} krem dostępny jest w tubach zawierających 15 g, 30 g, 60 g i 100 g.

Krem stosowany jest w celu łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego do umiarkowanego wyprysku atopowego (np. pokrzywka i świąd) u dzieci (w wieku 2 lat i powyżej), młodzieży i osób dorosłych. W przypadku zastosowania we wczesnej fazie choroby można zapobiec rozwojowi ciężkich objawów.

{Nazwa własna} krem można stosować jedynie jeśli wcześniej inne przepisane leki i środki zmiękczające nie dały oczekiwanych rezultatów lub jeśli lekarz prowadzący stwierdzi że nie należy przepisać innych leków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM {NAZWA WŁASNA} KREM

Należy dokładnie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza.

Przed zastosowaniem {Nazwa własna} krem należy zapoznać się z informacjami zawartymi w ulotce.

Kiedy nie stosować {Nazwa własna} krem

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na pimekrolimus lub którykolwiek z pozostałych składników {Nazwa własna} krem.
- jeśli u pacjenta jest osłabiony system immunologiczny (odporność jest zmniejszona).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując {Nazwa własna} krem

{Nazwa własna} nie jest wskazany do stosowania u dzieci poniżej 2 lat. W związku z tym nie powinien być stosowany w tej grupie wiekowej. Należy skonsultować to z lekarzem prowadzącym.

{Nazwa własna} krem jest przeznaczony tylko do stosowania w atopowym zapaleniu skóry. Nie należy go stosować w przypadku innych schorzeń skóry.

{Nazwa własna} krem jest przeznaczony tylko do stosowania zewnętrznego. Nie należy go stosować na błonę śluzową nosa, na oczy i błonę śluzową jamy ustnej. W sytuacji przypadkowego zastosowania na tych powierzchniach krem należy natychmiast wytrzeć i (lub) zmyć wodą. Należy uważać, aby nie połączyć kremu lub aby przypadkowo nie dostał się do jamy ustnej np. gdy jest zastosowany na dłonie.

Nie należy stosować kremu na powierzchnie skóry gdzie występuje czynne zakażenie wirusowe, takie jak np. opryszczka warg (herpes simplex) lub ospa wietrzna.

Jeśli skóra jest zakażona lekarz prowadzący może zalecić odpowiedni lek do wyleczenia infekcji. Dopiero po wyleczeniu infekcji można rozpocząć leczenie lekiem {Nazwa własna} krem. W przypadku wystąpienia zakażenia podczas leczenia {Nazwa własna} krem należy poinformować o tym lekarza prowadzącego. W takim przypadku lekarz może zalecić przerwanie stosowania {Nazwa własna} krem aż do wyleczenia zakażenia.

{Nazwa własna} krem może mieć związek ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego zakażenia skóry (wyprysk opryszczkowy). W przypadku powstania bolesnych owrzodzeń na ciele należy powiadomić o tym natychmiast lekarza prowadzącego. Leczenie lekiem {Nazwa własna} należy przerwać aż do wyleczenia zakażenia.

{Nazwa własna} może powodować reakcje w miejscu podania, takie jak uczucie ciepła i (lub) uczucie pieczenia. Reakcje te mają zwykle łagodny charakter i szybko ustępują. Należy powiadomić lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji po zastosowaniu leku {Nazwa własna}.

W przypadku stosowania leku {Nazwa własna} nie należy owijać leczonej skóry bandażem i (lub) przykrywać opatrunkiem. Cały czas jednak można nosić normalne ubranie.

Podczas leczeniem lekiem {Nazwa własna} należy unikać nadmiernego narażenia na światło słoneczne, lampy słoneczne i łóżka samoopalające. Jeśli po zastosowaniu leku {Nazwa własna} pacjent przebywa na wolnym powietrzu powinien on nosić luźne ubranie, stosować odpowiednie produkty z filtrem przeciwsłonecznym i do minimum ograniczyć czas przebywania na słońcu.

W przypadku występowania erythrodermi (zaczerwienie prawie całego ciała) lub schorzenia skóry zwanego zespołem Netherton'a należy porozumieć się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia lekiem {Nazwa własna}.

Należy również porozumieć się z lekarzem prowadzącym przed rozpoczęciem stosowania leku {Nazwa własna} w przypadku jakichkolwiek nowotworów skóry (guzy) lub w przypadku osłabionego (zmniejszona odporność) systemu immunologicznego niezależnie od przyczyny.

Ciąża i karmienie piersią

W przypadku ciąży lub podejrzenia ciąży należy poinformować o tym lekarza prowadzącego przed rozpoczęciem stosowania leku {Nazwa własna}. Nie należy stosować leku {Nazwa własna} w okresie ciąży.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią przed rozpoczęciem stosowania {Nazwa własna} lub jakichkolwiek innych leków. Nie wiadomo czy substancja czynna zawarta w leku {Nazwa własna} przenika do mleka po podaniu na skórę. Nie należy stosować leku {Nazwa własna} na skórę piersi w przypadku karmi się piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie jest znany wpływ leku {Nazwa własna} na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Stosowanie leku {Nazwa własna} z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

W przypadku rozległego wyprysku atopowego leczenie lekiem {Nazwa własna} może być wstrzymane przed zastosowaniem jakichkolwiek szczepionek. Lekarz prowadzący poinformuje pacjenta czy jest to konieczne.

{Nazwa własna} nie powinien być stosowany w tym samym czasie co leczenie światłem ultrafioletowym (np. UVA, PUVA, UVB) lub stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryna lub cyklosporyna).

Wystąpienie interakcji z innymi lekami jest mało prawdopodobne.

3. JAK STOSOWAĆ {NAZWA WŁASNA} KREM

{Nazwa własna} należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Można stosować {Nazwa własna} w każdym miejscu na skórze, w tym na głowie, twarzy i szyi i w fałdach skórnych. Należy stosować krem w następujący sposób:

- Należy umyć i wysuszyć ręce.
- Należy otworzyć tubę (za pierwszym razem należy przebić zamknięcie za pomocą wypustki w zakrętce).
- Należy wycisnąć krem na palec.
- Należy całkowicie pokryć cienką warstwą leku {Nazwa własna} chorobowo zmienioną skórę.
- Należy stosować jedynie na powierzchni gdzie występuje wyprysk atopowy.
- Delikatnie i całkowicie wetrzeć w skórę.
- Zamknąć tubę zakrętką.

Krem należy stosować dwa razy na dobę, np. raz rano i raz wieczorem. Można stosować emolienty (środki zmiękczające) jednocześnie z lekiem {Nazwa własna}. W przypadku stosowania emolientów powinny być one zastosowane zaraz po zastosowaniu leku {Nazwa własna}.

Nie należy brać kąpieli, prysznicu lub pływać zaraz po zastosowaniu leku {Nazwa własna}. Mogłoby to spowodować zmycie kremu.

Jak długo stosować {Nazwa własna}

Długotrwałe leczenie powinno mieć charakter cykliczny i nie ciągły. Należy przerwać stosowanie leku {Nazwa własna} natychmiast po ustąpieniu objawów wyprysku atopowego.

Należy kontynuować stosowanie kremu tak długo jak zaleci to lekarz.

Należy przerwać leczenie i skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli po 6 tygodniach nie nastąpiła żadna poprawa lub zaostrzenia objawów wyprysku atopowego.

W długotrwałym leczeniu wyprysku atopowego należy ponownie zastosować {Nazwa własna} natychmiast po stwierdzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych (pokrzywka i świąd). Pomaga to zapobiec nawrotom choroby. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe powrócą należy ponownie zacząć leczenie.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku {Nazwa własna}

W przypadku zastosowania większej ilości kremu na skórę należy go wytrzeć.

Pominięcie zastosowania leku {Nazwa własna}

W przypadku pominięcia zastosowania kremu należy go zastosować jak najszybciej i następnie kontynuować zwykle dawkowanie.

Przypadkowe połknięcie leku {Nazwa własna}

W sytuacji przypadkowego połknięcia leku {Nazwa własna} należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Najczęściej występujące działania niepożądane związane z lekiem {Nazwa własna} to reakcje (np. uczucie dyskomfortu) w miejscu podania. Reakcje takie są łagodne do umiarkowanych, występują na początku leczenia i trwają krótko.

Bardzo częste działania niepożądane, występujące w przypadku więcej niż 1 pacjenta na 10:

Uczucie ciepła i (lub) pieczenia w miejscu zastosowania.

Częste działania niepożądane, występujące między 1 na 10 a 1 na 100 pacjentów:

Podrażnienie, świąd i rumień w miejscu zastosowania. Zakażenia skóry (zapalenie mieszków włosowych).

Niezbyt częste działania niepożądane występujące między 1 na 100 a 1 na 1000 pacjentów:

Zakażenia skóry, takie jak liszajec (bakteryjne zakażenie skóry), herpes simplex (opryszczka warg), półpasiec, opryszczka zwykła (wyprysk opryszczkowy), mięczak zakaźny (wirusowe zakażenie skóry), brodawki i czyraki. Odczyny skórne w miejscu zastosowania, takie jak wysypka, ból, uczucie klucia, łuszczenie się, suchość, obrzęk i nasilenie objawów wyprysku atopowego.

Rzadkie działania niepożądane występujące między 1 na 1000 a 1 in 10,000 pacjentów:

Nagle zaczerwienienie twarzy, wysypka, uczucie palenia, swędzenie lub obrzęk w krótkim czasie po wypiciu alkoholu. Alergiczne odczyny skórne (np. zapalenie skóry, pokrzywka).

Rzadko występowały przypadki wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaka i nowotworów skóry u pacjentów stosujących {Nazwa własna}. Jednakże jak dotąd na podstawie dostępnych danych nie można ani potwierdzić ani wykluczyć związku z leczeniem lekiem {Nazwa własna}.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK {NAZWA WŁASNA} KREM

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Tuby należy przechowywać ściśle zamknięte.

Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu kartonowym i tubie.

Po pierwszym otwarciu tuby lek może być stosowany przez 12 miesięcy. Na opakowaniu tekturowym jest miejsce na wpisanie daty otwarcia tuby.

6. INNE INFORMACJE

W razie pytań lub wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Data ostatniej weryfikacji:
{Nazwa własna} krem:

Co zawiera {Nazwa własna} krem:

Substancją czynną leku {Nazwa własna} krem jest pimekrolimus.

Inne składniki leku to: Triglicerydy o średniej długości łańcucha, alkohol oleilowy, glikol propylenowy, alkohol stearylowy, alkohol cetylowy, mono- i diglicerydy, sodu cetostearylosiarczan, alkohol benzylowy, kwas cytrynowy bezwodny, sodu wodorotlenek, woda oczyszczona.

Jak wygląda lek {Nazwa własna} krem i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i wytwórca

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}
{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

<[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]>

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe, których pracę koordynuje referencyjne państwo członkowskie, dopilnują, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły wymienione poniżej warunki:

1. Plan komunikacji

Podmioty odpowiedzialne powinny wdrożyć wszechstronny plan komunikacji opracowany na potrzeby inne niż promocja w celu dotarcia zarówno do osób uprawnionych do wystawiania recept, jak i do pacjentów, celem którego jest przedstawienie prawidłowego stosowania pimekrolimusu zgodnego z przyjętym wskazaniem, dostarczenie wskazówek dotyczących rozpoczęcia i zakończenia podawania preparatu oraz sposobu stosowania kremu w zależności od zaawansowania choroby, a także zniechęcenie do niezgodnego ze wskazaniami stosowania preparatu (w określonych grupach wiekowych i grupach wysokiego ryzyka, dla których stosowanie preparatu nie zostało zatwierdzone).

Podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć referencyjnemu państwu członkowskiemu przed rozpoczęciem dystrybucji leku ostateczne kopie materiałów edukacyjnych dla osób uprawnionych do wystawiania recept i pacjentów, jako część planu zarządzania ryzykiem.

W dniu 3 kwietnia 2006 r. należy wysłać pismo informacyjne skierowane do pracowników służby zdrowia.

2. Badanie dotyczące chłoniaka

W roku 2009 podmioty odpowiedzialne powinny powtórnie przeprowadzić badanie dotyczące chłoniaka i przedstawić wyniki referencyjnemu państwu członkowskiemu.

3. Badanie rejestracyjne (C2311)

Podmioty odpowiedzialne powinny co 6 miesięcy przedkładać referencyjnemu państwu członkowskiemu raporty aktualizacyjne dotyczące 10-letniego prospektywnego obserwacyjnego badania kohortowego w celu oceny ryzyka raka układowego u pacjentów pediatrycznych.

4. Badanie C2308

Podmioty odpowiedzialne powinny także dostarczyć powtórnej analizy danych z tego badania kontrolnego w celu oceny ryzyka nieczerniakowego raka skóry. Zakresy czasowe badania będą zależne od zakresu powtórnej analizy, co zostanie wcześniej uzgodnione z referencyjnym państwem członkowskim.

5. Badania farmakologiczne / mechanistyczne

Podmioty odpowiedzialne powinny przedstawić wyniki wszystkich planowych badań mechanistycznych, jako część planu zarządzania ryzykiem. W zależności od tych wyników należy ponownie omówić z referencyjnym państwem członkowskim konieczność dalszych badań.

6. Niezależny zespół DSMB

Podmioty odpowiedzialne powołają niezależny Zespół Monitorujący Bezpieczeństwo Danych (DSMB) w celu oceny bezpieczeństwa stosowania pimekrolimusu co 6 miesięcy w oparciu o wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania z badań klinicznych i farmakoepidemiologicznych oraz danych uzyskanych w fazie nadzoru prowadzonego po dopuszczeniu produktu do obrotu. W skład zespołu DSMB wejdą niezależni lekarze specjaliści w dermatologii, pediatrii, immunologii, epidemiologii i onkologii. Zespół będzie spotykał się 2 razy do roku i zapoznawał się ze wszystkimi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania pimekrolimusu pochodzącymi z badań klinicznych i farmakoepidemiologicznych oraz danymi uzyskanymi po dopuszczeniu preparatu do obrotu. Co 6 miesięcy zespół DSMB sporządzi raport-ekspertyzę, który zostanie przesłany wszystkim właściwym organom krajowym w Unii Europejskiej i dołączony do

raportu PSUR. Pierwszy raport zostanie sporządzony w 2007 roku, zaś wymóg ten będzie poddawany regularnej ocenie.

7. Status HIV pacjentów, status HTLV-1 w przypadku chłoniaków T-komórkowych i status EVB w przypadku chłoniaków B-komórkowych

Podmioty odpowiedzialne powinny w miarę możliwości przedstawić status immunologiczny i dane serologiczne pacjentów w przypadku zgłaszania indywidualnych nowotworów organom regulacyjnym i w okresowych raportach PSUR.

8. Raporty PSUR

Podmioty odpowiedzialne powinny nadal przedkładać raporty PSUR co 6 miesięcy. Powyższy wymóg będzie poddawany regularnej ocenie.

Przypadki nowotworów i pólpaśca powinny być nadzorowane, zaś okresowe informacje aktualizacyjne uwzględniane w raportach PSUR.

9. Plan zarządzania ryzykiem

Zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (EMEA/CHMP/96268/2005)” podmioty odpowiedzialne powinny dostarczyć referencyjnemu państwu członkowskiemu pełny plan zarządzania ryzykiem.

10. Stosowanie pimekrolimus w UE i w USA

Podmioty odpowiedzialne powinny wyjaśnić zaobserwowane różnice w stosowaniu pimekrolimusu w Stanach Zjednoczonych i w Unii Europejskiej.

11. Oszacowanie stosowania preparatu niezgodnego ze wskazaniami u pacjentów bez AZS

Podmioty odpowiedzialne powinny oszacować stosowanie preparatu Elidel u pacjentów bez AZS i przedstawić wyniki raz do roku. Analiza powinna obejmować pacjentów wszystkich grup wiekowych, z uwzględnieniem pacjentów poniżej 2 roku życia.

12. Oszacowanie stosowania preparatu niezgodnego ze wskazaniami u pacjentów z AZS poniżej 2 roku życia.

Podmioty odpowiedzialne powinny oszacować niezgodne ze wskazaniami stosowanie pimekrolimusu u pacjentów poniżej 2 roku życia.