

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE  
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
<b>Áustria</b>	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Áustria	Elidel	1 %	Creme	Uso cutâneo
<b>Bélgica</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Elidel 1%	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>Bélgica</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Isaplic 1%	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>República Checa</b>	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nākladového Nādraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1% Krém	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Chipre</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Creme 15 g	Uso cutâneo
<b>Chipre</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Creme 30 g	Uso cutâneo
<b>Dinamarca</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo

<b>Dinamarca</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Aregen	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Dinamarca</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Velov	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Estónia</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlândia	Elidel	Creme 1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Finlândia</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlândia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>França</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 15 g	Uso cutâneo
<b>França</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 30 g	Uso cutâneo
<b>França</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 60 g	Uso cutâneo
<b>França</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 100 g	Uso cutâneo

<b>Alemanha</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
<b>Alemanha</b>	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Alemanha	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
<b>Alemanha</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
<b>Grécia</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grécia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Grécia</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grécia	Aregen	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Hungria</b>	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók-Ház, V. em Hungria	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Creme	Uso cutâneo
<b>Islândia</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dinamarca	Elidel cream 1%	1%	Creme	Uso cutâneo

<b>Itália</b>	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itália	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Itália</b>	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itália	Ombex	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Letónia</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlândia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Lituânia</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlândia	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>Luxemburgo</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Malta</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel	1% w/w	Creme	Uso cutâneo
<b>Noruega</b>	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noruega	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo

<b>Polónia</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>Portugal</b>	Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos S.A Rua do Centro Empresarial Edifício nº8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal.	Aregen	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>Portugal</b>	Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial Edifício nº8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
<b>Eslováquia</b>	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1%	10 mg em 1g (1%)	Creme	Uso cutâneo
<b>Eslovénia</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Espanha</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Elidel 1 % cream	1%	Creme	Uso cutâneo
<b>Espanha</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Creme	Uso cutâneo
<b>Espanha</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Rizan 1 % cream	1%	Creme	Uso cutâneo

<b>Suécia</b>	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Elidel	1% creme	Creme	Uso cutâneo
<b>Países Baixos</b>	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Países Baixos	Elidel, crème 10 mg/g	10mg por g	Creme	Uso cutâneo
<b>Reino Unido</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel 1% Cream	1% w/w	Creme	Uso cutâneo

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS  
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS  
APRESENTADOS PELA EMEA**



## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS COM PIMECROLIMUS (ver Anexo I)

O pimecrolimus é um inibidor da calcineurina aprovado com a formulação de creme, com uma concentração de 1%. O pimecrolimus foi inicialmente aprovado para utilização em doentes com dermatite atópica (DA) moderada a grave com idade igual ou superior a 2 anos, para tratamento de curto prazo de sinais e sintomas e tratamento intermitente de longo prazo para prevenção da progressão de eritemas cutâneos.

A Dinamarca solicitou ao CHMP o seu parecer sobre o perfil de risco/benefício do pimecrolimus, tendo em conta questões de eficácia e segurança relativamente ao potencial risco de cancro. Na sequência desse pedido, o CHMP analisou os dados sobre eficácia e os dados disponíveis sobre esta matéria de segurança, incluindo relatórios de farmacovigilância, dados de estudos não clínicos, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

No que respeita à eficácia, o pimecrolimus é menos eficaz do que o tratamento de primeira linha para a DA (corticosteróides tópicos). Por conseguinte, a CHMP recomendou a restrição das indicações terapêuticas para os casos dos doentes em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível. Estes casos podem incluir intolerância a corticosteróides tópicos, ausência de efeito dos corticosteróides tópicos e utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento intermitente prolongado com corticosteróides tópicos pode ser desaconselhado.

A exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa em doentes transplantados após a administração sistémica de inibidores da calcineurina foi associada a um maior risco de desenvolvimento de linfomas e malignidades cutâneas. A exposição sistémica é limitada durante a utilização tópica do pimecrolimus. Contudo, não é possível excluir a possibilidade de um efeito imunossupressor local ao nível da pele.

Foram relatados casos de malignidades (incluindo linfoma de células T cutâneo (CTCL) e cancro da pele) durante o desenvolvimento clínico e a experiência de farmacovigilância em associação com o uso de pimecrolimus tópico. As malignidades relatadas apresentavam origens e localizações muito diversas. A duração da exposição ao creme com pimecrolimus até ao diagnóstico de malignidade foi também diferente em todos os casos, não tendo sido possível detectar qualquer tendência específica. O CHMP concordou que o diagnóstico destas malignidades cutâneas é difícil, já que podem emular a DA. No entanto, após a análise dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que não é possível excluir uma potencial associação com a utilização de pimecrolimus.

O CHMP analisou igualmente os dados disponibilizados por ensaios clínicos e estudos epidemiológicos. Nesta fase, o CHMP considera que os dados produzidos pelos estudos epidemiológicos relatados não permitem tirar conclusões quanto ao potencial risco de malignidade. Estes dados não são geralmente conclusivos e os estudos apresentam insuficiências que limitam a sua interpretação, principalmente os reduzidos períodos de exposição, os períodos demasiado reduzidos de acompanhamento posterior e lacunas ao nível da metodologia. São necessárias algumas alterações aos desenhos dos estudos, bem como mais tempo, de modo a que o pimecrolimus seja utilizado por mais indivíduos e observado durante um período de tempo suficiente.

Tendo em conta os dados disponíveis até ao momento, o CHMP concluiu que é necessário estabelecer com maior precisão a segurança a longo prazo do pimecrolimus. O titular da AIM implementou já um plano de monitorização da segurança, a fim de continuar a avaliar a segurança a longo prazo do pimecrolimus, incluindo um registo em doentes pediátricos.

O CHMP manifestou igualmente a sua preocupação relativamente ao nível de uso de pimecrolimus tópico em crianças com menos de 2 anos de idade (uso não aprovado), idade em que o sistema

imunológico está ainda em desenvolvimento. Por conseguinte, o CHMP solicitou ao titular da AIM que tome as medidas adequadas no sentido de garantir que o Elidel não é utilizado neste grupo etário.

O Comité concluiu igualmente que o folheto informativo deverá incluir advertências sobre o potencial risco de malignidades e reflectir a utilização em segunda linha.

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS**

### **Considerando que:**

- o Comité analisou a questão submetida à sua apreciação ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativa a medicamentos contendo pimecrolimus tópico;
- o Comité considerou que o creme com pimecrolimus é eficaz no tratamento da dermatite atópica ligeira ou moderada; contudo o CHMP considerou que as indicações terapêuticas devem restringir-se aos doentes em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível;
- o Comité teve conhecimento de relatos de casos de malignidade (incluindo cancro cutâneo e linfoma) em doentes tratados com creme com pimecrolimus. Tendo em conta os dados disponíveis (incluindo dados pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos), o CHMP concluiu que a potencial associação com a utilização do pimecrolimus não pode ser excluída, pelo que são necessários dados adicionais para garantir um perfil de segurança aceitável a longo prazo;
- por conseguinte, o Comité considerou que o perfil de benefício/risco dos medicamentos com pimecrolimus é favorável no “tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada, quando o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível. Estes casos podem incluir intolerância a corticosteróides tópicos, ausência de efeito dos corticosteróides tópicos e utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento intermitente prolongado com corticosteróides tópicos pode ser desaconselhado”. Adicionalmente, o CHMP concluiu que as seguintes informações deverão ser incluídas nos Resumos das Características do Medicamento e nas secções pertinentes dos Folhetos Informativos:
  - O tratamento com pimecrolimus só deve ser recomendado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.
  - O tratamento deve ser intermitente e não contínuo.
  - Declaração que chame a atenção para o facto de o pimecrolimus não dever ser aplicado em lesões consideradas potencialmente malignas ou pré-malignas.
  - O creme com pimecrolimus não deve ser utilizado em adultos ou crianças imunocomprometidos.
  - Declaração no sentido de que o creme com pimecrolimus não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade.
  - Declaração com indicação dos casos de malignidades relatados na fase de farmacovigilância,

o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos indicados no Anexo I. As versões alteradas das secções pertinentes dos Resumos das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos constam do Anexo III.

### **ANEXO III**

**"Nota: Este Anexo III (Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo) foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo pimecrolimus.**

**O texto era válido à data da Decisão da Comissão.**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar este Anexo III conforme necessário. Assim, este Anexo III pode não representar necessariamente o texto actual."**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

{Nome (de fantasia)}

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 g de creme contém 10 mg de pimecrolimus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Creme.

Esbranquiçado e homogéneo.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteróides tópicos
- Ineficácia dos corticosteróides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteróides tópicos poderá ser inadequado

### **4.2 Posologia e modo de administração**

{Nome (de fantasia)} deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento da dermatite atópica.

{Nome (de fantasia)} pode ser utilizado a curto termo para tratamento dos sinais e sintomas do eczema atópico e intermitentemente a longo termo para prevenção da progressão para erupções.

O tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser iniciado assim que surjam os primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica. Elidel só deve ser aplicado nas áreas afectadas com dermatite atópica. {Nome (de fantasia)} deve ser usado durante o menor período de tempo possível durante as erupções cutâneas causadas pela doença. O doente ou o prestador de cuidados devem interromper o tratamento com {Nome (de fantasia)} quando os sinais e sintomas desaparecem. O tratamento deve ser intermitente, a curto termo e não contínuo. {Nome (de fantasia)} deve ser aplicado numa camada fina nas áreas afectadas duas vezes por dia.

Dados de estudos clínicos suportam o tratamento intermitente com {Nome (de fantasia)} durante até 12 meses.

Se não ocorrer uma melhoria após 6 semanas, ou em caso de exacerbação da doença, o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser interrompido. Deve ser reavaliado o diagnóstico de dermatite atópica e devem ser consideradas outras opções terapêuticas.

## **Adultos**

Aplicar uma camada fina de {Nome (de fantasia)} na pele afectada, duas vezes por dia, e esfregar suavemente até penetração completa. Cada região de pele afectada deve ser tratada com {Nome (de fantasia)} até ao desaparecimento da lesão e, nessa altura, o tratamento deve ser interrompido.

{Nome (de fantasia)} pode ser usado em todas as áreas cutâneas, incluindo a cabeça e o rosto, o pescoço e as áreas intertriginosas, excepto nas membranas mucosas. {Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado sob oclusão (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

No controlo a longo termo da dermatite atópica (eczema), o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser iniciado assim que surjam os primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica, para prevenir as erupções cutâneas causadas pela doença. {Nome (de fantasia)} deve ser usado duas vezes por dia.

Os emolientes podem ser aplicados imediatamente após a utilização de {Nome (de fantasia)}.

## **Doentes pediátricos**

A utilização de {Nome (de fantasia)} em doentes com idade inferior a 2 anos não é recomendada até estarem disponíveis dados adicionais.

Para crianças (2-11 anos) e adolescentes (12-17 anos) a posologia e modo de administração são idênticos aos dos adultos.

## **Doentes idosos**

A dermatite atópica (eczema) é observada raramente em doentes com idade superior a 65 anos. Os estudos clínicos com {Nome (de fantasia)} não incluíram um número suficiente de doentes neste nível etário para determinar se eles respondem de forma diferente comparativamente a doentes mais novos.

## **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade ao pimecrolimus, outras macrolactamas ou a qualquer dos excipientes. Para excipientes, ver 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

{Nome (de fantasia)} não deve ser usado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes submetidos a terapia que provoque imunossupressão.

O efeito a longo termo ao nível da resposta imunitária cutânea local e da incidência de doenças malignas cutâneas é desconhecido. {Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado em erupções cutâneas malignas ou pré- malignas.

{Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado em áreas afectadas por infecções virais agudas cutâneas (herpes simples, varicela).

A eficácia e segurança de {Nome (de fantasia)} não foram avaliadas no tratamento de dermatite atópica infectada clinicamente. Antes de se iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)}, as infecções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas.

Uma vez que os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infecções cutâneas superficiais incluindo eczema herpético (erupção variceliforme de Kaposi), o tratamento com {Nome (de fantasia)} pode estar associado a um risco aumentado de infecções cutâneas pelo vírus herpes simples, ou eczema herpético (manifestando-se através de uma disseminação rápida de lesões vesiculares e erosivas). Na presença de infecção cutânea por herpes simples, o tratamento com {Nome (de fantasia)} no local da infecção deve ser interrompido até a infecção viral ter desaparecido.

Os doentes com dermatite atópica grave podem apresentar um risco aumentado de infecções cutâneas bacterianas (impetigo) durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

A utilização de {Nome (de fantasia)} pode causar reacções ligeiras e transitórias no local de aplicação, tais como uma sensação de calor e/ou de ardor. Se a reacção no local de aplicação for grave, a relação risco-benefício do tratamento deve ser re-avaliada.

Deve ser evitado o contacto com os olhos e com as membranas mucosas. Em caso de aplicação accidental nestas áreas, o creme deve ser cuidadosamente retirado e/ou a zona abrangida lavada com água.

Os médicos devem aconselhar os doentes sobre as medidas apropriadas de protecção solar, tais como a minimização do tempo de exposição solar, a utilização de protectores solares e cobertura da pele com vestuário apropriado (ver Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

{Nome (de fantasia)} contém álcool cetílico e álcool estearílico que podem causar reacções cutâneas locais. {Nome (de fantasia)} também contém propilenoglicol, que pode causar irritação cutânea.

{Nome (de fantasia)} contém a substância activa pimecrolimus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina esteve associada a um aumento do risco de desenvolvimento de linfomas e doenças malignas cutâneas.

Foram relatados casos de doenças malignas, incluindo linfoma cutâneo e outros tipos de linfoma, e cancro da pele em doentes a utilizar pimecrolimus creme (ver secção 4.8). No entanto, os doentes com dermatite atópica tratados com {Nome (de fantasia)} não apresentaram níveis sistémicos significativos de pimecrolimus.

#### **Populações com risco de exposição sistémica potencialmente superior**

A utilização de {Nome (de fantasia)} não foi estudada em doentes com síndrome de Netherton. Devido ao potencial para uma absorção sistémica aumentada de pimecrolimus, não se recomenda a utilização de {Nome (de fantasia)} em doentes com síndrome de Netherton.

Uma vez que a segurança de {Nome (de fantasia)} não foi estabelecida em doentes com eritrodermia, a utilização do medicamento nesta população de doentes não pode ser recomendada.

A utilização de {Nome (de fantasia)} sob oclusão não foi estudada em doentes. Não são recomendados pensos oclusivos.

Em doentes com pele gravemente inflamada e/ou danificada, as concentrações sistémicas podem ser superiores.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

As interacções potenciais entre {Nome (de fantasia)} e outros medicamentos não foram avaliadas sistematicamente. O pimecrolimus é metabolizado exclusivamente pelo CYP 450 3A4. Com base na sua extensão de absorção mínima, é improvável que ocorram interacções entre {Nome (de fantasia)} e medicamentos administrados por via sistémica (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Os dados actuais indicam que {Nome (de fantasia)} pode ser usado simultaneamente com antibióticos, antihistamínicos e corticosteróides (orais/nasais/de inalação).

Com base na extensão de absorção mínima, é improvável que ocorra uma potencial interacção sistémica com a vacinação. No entanto, esta interacção não foi estudada. Como tal, em doentes com

doença extensa, é recomendado que as vacinas sejam administradas durante os intervalos sem tratamento.

Não existe experiência sobre a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras usadas para o tratamento do eczema atópico tais como radiação UVB, UVA, PUVA, azatioprina e ciclosporina A.

{Nome (de fantasia)} não tem potencial fotocarcinogénico em animais (ver Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). No entanto, uma vez que não se conhece a relevância para o ser humano, durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser evitada a exposição excessiva da pele à luz ultravioleta incluindo luz de solários, ou terapêutica com PUVA, UVA ou UVB.

#### **4.6 Gravidez e aleitamento**

##### **Gravidez**

Não existem dados adequados sobre a utilização de {Nome (de fantasia)} em mulheres grávidas. Estudos em animais usando aplicação dérmica não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos em relação ao desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais após aplicação oral mostraram toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Com base na extensão de absorção mínima do pimecrolimus após aplicação tópica de {Nome (de fantasia)} (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), o risco potencial para o ser humano é considerado limitado. No entanto, {Nome (de fantasia)} não deve ser usado durante a gravidez.

##### **Aleitamento**

Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção no leite após aplicação tópica e a utilização de {Nome (de fantasia)} em mulheres a amamentar não foi estudada. Não se sabe se o pimecrolimus é excretado no leite após aplicação tópica.

No entanto, com base na extensão de absorção mínima do pimecrolimus após aplicação tópica de {Nome (de fantasia)}, (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), considera-se que o risco potencial para o ser humano é limitado. Recomenda-se precaução quando {Nome (de fantasia)} for utilizado em mulheres a amamentar.

As mulheres a amamentar podem utilizar {Nome (de fantasia)} mas não devem aplicar o creme na mama de modo a evitar uma ingestão oral não intencional pelo recém-nascido.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

{Nome (de fantasia)} não tem qualquer efeito conhecido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos adversos mais frequentes foram reacções no local de aplicação as quais foram reportadas por aproximadamente 19% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} e 16% dos doentes nos grupos controlo. Estas reacções ocorreram geralmente no início do tratamento, foram ligeiras/moderadas e de curta duração.

*Estimativas de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ , incluindo relatos isolados).*

- muito frequentes: ardor no local de aplicação.
- frequentes: reacções no local de aplicação (irritação, prurido e eritema), infecções cutâneas (foliculite).



- pouco frequentes: furúnculos, impetigo, herpes simples, herpes zoster, dermatite por herpes simples (eczema herpético), *molluscum contagiosum*, papiloma cutâneo, perturbações no local de aplicação tais como exantema, dor, parestesia, descamação, secura, edema e condição agravada.
- Raros: intolerância ao álcool (na maioria dos casos, rubor, erupções cutâneas, ardor, prurido ou edema ocorreram pouco após a ingestão de álcool), reacções alérgicas cutâneas (por ex.: dermatite, urticária).

Pós-comercialização: Foram relatados casos de doenças malignas, incluindo linfoma cutâneo e outros tipos de linfoma, e cancro da pele em doentes a utilizar pimecrolimus creme (ver secção 4.4).

#### **4.9 Sobredosagem**

Não houve qualquer experiência de sobredosagem com {Nome (de fantasia)}.

Não foram relatados incidentes de ingestão acidental.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos dermatológicos, código ATC: D11AX15.

##### **Farmacologia não clínica**

O pimecrolimus é um anti-inflamatório lipofílico derivado macrolactâmico da ascomicina e um inibidor celular selectivo da produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias.

O pimecrolimus liga-se com afinidade elevada à macrofilina-12 e inibe a fosfatase da calcineurina dependente de cálcio. Como consequência, bloqueia a síntese de citocinas inflamatórias nas células T.

O pimecrolimus mostra uma elevada actividade anti-inflamatória em modelos animais de inflamação cutânea após aplicação tópica e sistémica. No modelo de dermatite alérgica de contacto no porco, o pimecrolimus tópico é tão eficaz como os corticosteróides potentes. Ao contrário dos corticosteróides, o pimecrolimus não causa atrofia cutânea em porcos e não afecta as células de Langerhan na pele de murino.

O pimecrolimus não diminui a resposta imunitária primária nem afecta os nódulos linfáticos na dermatite alérgica de contacto em murino. O pimecrolimus tópico tem uma penetração similar, mas uma permeação muito menor através da pele humana do que os corticosteróides, indicando um potencial muito baixo para absorção sistémica.

Em conclusão, o pimecrolimus tem um perfil farmacológico selectivo para a pele diferente daquele dos corticosteróides.

##### **Dados clínicos**

O perfil de eficácia e segurança de {Nome (de fantasia)} foi avaliado em mais de 2000 doentes incluindo bebés ( $\geq 3$  meses), crianças, adolescentes e adultos que participaram em estudos de fase II e III. Mais de 1500 destes doentes foram tratados com {Nome (de fantasia)} e mais de 500 foram tratados com tratamento controlo, i.e., com veículo de {Nome (de fantasia)} e/ou corticosteróides tópicos.

### Tratamento a curto termo (agudo)

*Crianças e adolescentes:* foram conduzidos dois ensaios de 6 semanas, controlados por veículo incluindo um total de 403 doentes pediátricos com idades de 2 a 7 anos. Os doentes foram tratados duas vezes por dia com {Nome (de fantasia)}. Os dados de ambos os estudos foram agrupados.

*Bebés:* foi conduzido um estudo semelhante de 6 semanas em 186 doentes com idades de 3-23 meses.

Nestes três estudos de 6 semanas, os resultados de eficácia para os objectivos foram os seguintes:

Objectivo	Critério	Crianças e adolescentes			Bebés		
		{Nome (de fantasia)} 1% (N = 267)	Veículo (N = 136)	Valor de p	{Nome (de fantasia)} 1% (N = 123)	Veículo (N = 63)	Valor de p
IGA*:	Livre ou quase livre <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA *	Melhoria <sup>2</sup>	59,9%	33%	Não realizado	68%	40%	Não realizado
Prurido:	Ausente ou ligeiro	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI <sup>0</sup>	Global (alt. % média) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI <sup>0</sup>	Cabeça/Pescoço (alt. % média) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\*: Avaliação Global do Investigador

<sup>0</sup>: Índice de Gravidade da Área do Eczema (EASI): alteração % média nos sinais clínicos (eritema, infiltração, escoriação, liquenificação) e área de superfície corporal envolvida

<sup>1</sup>: valor de p baseado no teste CMH estratificado por centro

<sup>2</sup>: Melhoria = IGA mais baixo do que na origem

<sup>3</sup>: valor de p baseado no modelo ANCOVA de EASI no objectivo do Dia 43, com o centro e tratamento como factores e o EASI na origem (Dia 1) como co-variável

Foi observada uma melhoria significativa no prurido na primeira semana de tratamento em 44% das crianças e adolescentes e em 70% dos bebés.

Adultos: {Nome (de fantasia)} foi menos eficaz do que betametasona-17-valerato a 0,1% no tratamento a curto termo (3 semanas) de adultos com dermatite atópica moderada a grave.

### Tratamento a longo termo

Foram realizados dois estudos em dupla ocultação sobre o controlo a longo termo da dermatite atópica em 713 crianças e adolescentes (2-17 anos) e 251 bebés (3-23 meses). {Nome (de fantasia)} foi avaliado como terapêutica base.

{Nome (de fantasia)} foi usado aos primeiros sinais de ardor e rubor para prevenir a progressão para erupções de dermatite atópica. Apenas em caso de erupção de doença grave não controlada pelo {Nome (de fantasia)}, foi iniciado o tratamento com corticosteróides tópicos de média potência. Quando a terapêutica com corticosteróides foi iniciada para o tratamento das erupções, a terapêutica com {Nome (de fantasia)} foi interrompida. O grupo controlo recebeu veículo de {Nome (de fantasia)} de modo a manter a ocultação dos estudos.

Ambos os estudos mostraram uma redução significativa na incidência das erupções ( $p < 0,001$ ) no tratamento com {Nome (de fantasia)}; o tratamento com {Nome (de fantasia)} mostrou melhor eficácia em todas as avaliações secundárias (Índice de Gravidade da Área do Eczema, Avaliação Global de Investigadores, avaliação do indivíduo); o prurido foi controlado numa semana com {Nome (de fantasia)}. Mais doentes tratados com {Nome (de fantasia)} completaram os 6 meses (crianças [61% com {Nome (de fantasia)} vs 34% com controlo]; bebés [70% com {Nome (de fantasia)} vs

33% com controlo]) e os 12 meses sem nenhuma erupção (crianças [51% com {Nome (de fantasia)} vs 28% com controlo], bebés [57% com {Nome (de fantasia)} vs 28% com controlo]).

{Nome (de fantasia)} teve um efeito poupador na utilização de corticosteróides tópicos: mais doentes tratados com {Nome (de fantasia)} não usaram corticosteróides nos 12 meses (crianças: 57% com {Nome (de fantasia)} vs 32% com controlo; bebés: 64% com {Nome (de fantasia)} vs 35% com controlo). A eficácia de {Nome (de fantasia)} foi mantida ao longo do tempo.

Foi realizado um estudo de 6 meses randomizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por veículo de características semelhantes em 192 adultos com dermatite atópica moderada a grave. Foi usada medicação tópica com corticosteróides em  $14,2 \pm 24,2\%$  dos dias do período de tratamento de 24 semanas no grupo com {Nome (de fantasia)} e em  $37,2 \pm 34,6\%$  dos dias no grupo controlo ( $p < 0,001$ ). Um total de 50,0% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} não experimentou qualquer erupção comparado com 24,0% dos doentes randomizados para o grupo controlo.

Foi conduzido um estudo de um ano em dupla ocultação em adultos com dermatite atópica moderada a grave para comparar {Nome (de fantasia)} com o creme de triancinolona acetónico a 0,1% (para o tronco e extremidades) mais creme de acetato de hidrocortisona a 1% (para a face, pescoço e áreas intertriginosas). Tanto {Nome (de fantasia)} como os corticosteróides tópicos foram usados sem restrições. Metade dos doentes no grupo controlo recebeu corticosteróides tópicos durante mais de 95% dos dias do estudo. {Nome (de fantasia)} foi menos eficaz que o creme de triancinolona acetónico a 0,1% (para o tronco e extremidades) mais creme de acetato de hidrocortisona a 1% (para a face, pescoço e áreas intertriginosas) no tratamento a longo termo (52 semanas) de adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Os ensaios clínicos a longo termo tiveram a duração de 1 ano. Não existem dados clínicos para além de 1 ano de tratamento.

Não foi estudada uma frequência de aplicação superior a duas vezes por dia.

### **Estudos especiais**

Os estudos de tolerabilidade demonstraram que {Nome (de fantasia)} não mostrou potencial de sensibilização por contacto, fototóxico ou fotossensibilizante, nem mostraram qualquer irritação cumulativa.

O potencial atrofogénico de {Nome (de fantasia)} em seres humanos foi testado em comparação com esteróides tópicos média e altamente potentes (creme de betametasona-17-valerato a 0,1%, creme de acetónico de triancinolona a 0,1%) e veículo em dezasseis voluntários saudáveis tratados durante 4 semanas. Ambos os corticosteróides tópicos induziram uma redução significativa na espessura da pele medida por ecografia, comparados com {Nome (de fantasia)} e veículo, os quais não induziram uma redução da espessura cutânea.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### **Dados em animais**

A biodisponibilidade do pimecrolimus em cobaias após uma dose dérmica única (aplicada durante 22 h sob semi-oclusão) foi 0,03%. A quantidade de substância activa na matéria existente na pele no local de aplicação (quase exclusivamente pimecrolimus inalterado) permaneceu praticamente constante durante 10 dias.

### **Dados em seres humanos**

#### **Absorção em adultos**

A exposição sistémica ao pimecrolimus foi investigada em 12 adultos com dermatite atópica que foram tratados com {Nome (de fantasia)} duas vezes por dia durante 3 semanas. A área de superfície

corporal (ASC) afectada variou de 15-59%. 77,5% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus estiveram abaixo de 0,5 ng/ml e 99,8% das amostras totais estiveram abaixo de 1 ng/ml. A concentração sanguínea mais elevada de pimecrolimus foi 1,4 ng/ml num doente.

Em 40 doentes adultos tratados até 1 ano com {Nome (de fantasia)}, tendo 14-62% da sua ASC afectada no início, 98% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus foram inferiores a 0,5 ng/ml. Uma concentração sanguínea máxima de 0,8 ng/ml foi medida em apenas 2 doentes da semana 6 de tratamento. Não houve nenhum aumento na concentração sanguínea ao longo do tempo em qualquer doente durante os 12 meses de tratamento. Em 8 doentes adultos com dermatite atópica, nos quais puderam ser quantificados níveis de AUC, os valores de AUC<sub>(0-12h)</sub> variaram de 2,5 a 11,4 ng.h/ml.

### **Absorção em crianças**

A exposição sistémica ao pimecrolimus foi investigada em 58 doentes pediátricos com idades de 3 meses a 14 anos. A ASC afectada variou de 10-92%. Estas crianças foram tratadas com {Nome (de fantasia)} duas vezes por dia durante 3 semanas e cinco delas foram tratadas durante até 1 ano numa base "quando necessário".

As concentrações sanguíneas de pimecrolimus foram consistentemente baixas independentemente da extensão das lesões tratadas ou da duração da terapêutica. Estas mantiveram-se num intervalo semelhante ao medido em doentes adultos. Cerca de 60% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus estiveram abaixo de 0,5 ng/ml e 97% de todas as amostras estiveram abaixo de 2,0 ng/ml. As concentrações sanguíneas mais elevadas medidas em 2 doentes pediátricos com idades de 8 meses a 14 anos foram 2,0 ng/ml.

Em bebés (com idades de 3 a 23 meses), a concentração sanguínea mais elevada medida num doente foi 2,6 ng/ml. Nas 5 crianças tratadas durante 1 ano, as concentrações sanguíneas foram consistentemente baixas (concentração sanguínea máxima foi 1,94 ng/ml em 1 doente). Não houve aumento na concentração sanguínea ao longo do tempo em qualquer doente durante os 12 meses de tratamento.

Em 8 doentes pediátricos com idades de 2-14 anos, a AUC<sub>(0-12h)</sub> variou de 5,4 a 18,8 ng.h/ml. Os intervalos de AUC observados em doentes com <40% da ASC afectada na origem foram comparáveis aos de doentes com ≥40% da ASC.

A área de superfície corporal máxima tratada foi 92% em estudos de farmacologia clínica e até 100% em ensaios de Fase III.

### **Distribuição, Metabolismo e Excreção**

Consistentemente com a sua selectividade cutânea, após aplicação tópica, os níveis sanguíneos de pimecrolimus são muito baixos. Como tal, o metabolismo do pimecrolimus não pode ser determinado após administração tópica.

Após administração oral única de pimecrolimus marcado radioactivamente em indivíduos saudáveis, o pimecrolimus inalterado foi o principal componente detectado no sangue e também numerosos metabolitos menores de polaridade moderada que pareceram ser produtos de O-desmetilações e oxigenações.

A substância activa marcada radioactivamente foi excretada principalmente através das fezes (78,4%) e apenas uma pequena fracção (2,5%) foi recuperada na urina. A recuperação média total de radioactividade foi 80,9%. O composto original não foi detectado na urina e menos de 1% da radioactividade nas fezes foi atribuída ao pimecrolimus inalterado.

Não foi observado metabolismo do pimecrolimus na pele humana *in vitro*.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos convencionais de toxicidade com dose repetida, toxicidade reprodutiva e carcinogenicidade após administração oral produziram efeitos em exposições que excedem suficientemente aquelas atingidas no ser humano, para ter significado clínico negligenciável. O pimecrolimus não teve potencial genotóxico, antigénico, fototóxico, fotoalergénico ou fotocarcinogénico. A aplicação dérmica em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal em ratos e coelhos e em estudos de carcinogenicidade em murganhos e ratos foi negativa.

Foram observados efeitos nos órgãos reprodutores e funções alteradas das hormonas sexuais em ratos macho e fêmea em estudos de toxicidade de dose repetida após administração oral de 10 ou 40 mg/kg/dia (= 20 a 60 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica). Isto é reflectido pelos resultados do estudo de fertilidade. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para a fertilidade feminina foi 10 mg/kg/dia (= 20 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica). No estudo de embriotoxicidade oral em coelhos, foi observada uma taxa de reabsorção mais elevada associada a toxicidade materna a 20 mg/kg/dia (= 7 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica); o número médio de fetos vivos não foi afectado.

Foram observados aumentos da incidência de linfomas, dependentes da dose, em todas as doses num estudo de toxicidade oral em macacos, com a duração de 39 semanas. Verificaram-se sinais de recuperação e/ou pelo menos reversibilidade parcial dos efeitos após a interrupção da administração em alguns animais. A incapacidade para determinar um NOAEL impossibilita uma avaliação da margem de segurança entre uma concentração não carcinogénica no macaco e exposições em doentes. A exposição sistémica no LOAEL de 15 mg/kg/dia foi 31 vezes a exposição máxima mais elevada observada num ser humano (doente pediátrico). Não pode ser completamente excluído o risco para o ser humano uma vez que o potencial para imunossupressão local com o uso a longo termo de pimecrolimus é desconhecido.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Triglicéridos de cadeia média  
Álcool oleílico  
Propilenoglicol  
Álcool estearílico  
Álcool cetílico  
Mono e diglicéridos  
Sulfato de sódio cetostearílico  
Álcool benzílico  
Ácido cítrico anidro  
Hidróxido de sódio  
Água purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos. Após a primeira abertura da bisnaga: 12 meses.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Bisnaga de alumínio com uma camada protectora interior de fenol-epoxi e tampa de rosca em polipropileno.

Bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os emolientes podem ser aplicados juntamente com {Nome (de fantasia)} r(ver Secção 4.2 Posologia e modo de administração).

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Data da revisão

## **ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **ROTULAGEM**



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

{NATUREZA/TIPO}

### **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

{Nome (de fantasia)} 1% creme

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}  
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Pimecrolimus

### **2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

1 g de creme contém 10 mg de pimecrolimus

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Triglicéridos de cadeia média, Álcool oleílico, Propilenoglicol, Álcool estearílico, Álcool cetílico, Mono e diglicéridos, Sulfato de sódio cetostearílico, Álcool benzílico, Ácido cítrico anidro, Hidróxido de sódio, Água purificada

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Creme

Bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas. [A ser completado nacionalmente, conforme apropriado]

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso cutâneo.

Consultar o folheto informativo.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

### **7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP: {MM/AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Aplicar uma camada fina de {Nome (de fantasia)} e cobrir completamente a pele afectada.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

{Nome (de fantasia)} 1% creme  
Pimecrolimus

Uso cutâneo

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP: {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Bisnagas de <15>, <30>, <60> e <100> gramas. [A ser completado nacionalmente, conforme apropriado]

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

**8. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**9. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **{Nome (de fantasia)} 1% creme**

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}  
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Pimecrolimus}

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

#### **Neste folheto:**

1. O que é {Nome (de fantasia)} creme e para que é utilizado
2. Antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme
3. Como aplicar {Nome (de fantasia)} creme
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {Nome (de fantasia)} creme
6. Outras informações

### **1. O QUE É {NOME (DE FANTASIA)} CREME E PARA QUE É UTILIZADO**

{Nome (de fantasia)} creme é um creme branco, inodoro, que não mancha e se espalha facilmente contendo 1% por peso de pimecrolimus. Não contém quaisquer esteróides.

{Nome (de fantasia)} creme trata especificamente uma inflamação da pele denominada dermatite atópica (eczema). Ele actua nas células da pele que causam a inflamação e a vermelhidão e o prurido característicos do eczema.

{Nome (de fantasia)} creme está disponível em bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas.

O creme é usado para tratar sinais e sintomas de eczema ligeiro ou moderado (por ex. vermelhidão e prurido) em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos), adolescentes e adultos. Quando usado para tratar sinais e sintomas precoces pode evitar a progressão para erupções graves.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se a utilização somente após outros medicamentos sujeitos a receita médica ou emolientes não terem resultado em si ou se o seu médico recomendar que outros medicamentos sujeitos a receita médica não sejam utilizados.

### **2. ANTES DE UTILIZAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME**

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico.

Leia a seguinte informação antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme.

#### **Não utilize {Nome (de fantasia)} creme**

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao pimecrolimus ou a qualquer outro componente de {Nome (de fantasia)} creme.
- se tem um sistema imunitário enfraquecido (está imunocomprometido).

### **Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} creme**

{Nome (de fantasia)} creme não está aprovado em crianças com idade inferior a 2 anos. Assim, não deverá ser utilizado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se a ser usado apenas na dermatite atópica. Não o utilize para outras doenças da pele.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se apenas a uso externo. Não o aplique no nariz, olhos ou boca. Em caso de aplicação acidental nestas áreas, o creme deve ser bem limpo e/ou lavado com água. Deverá ter cuidado para não ingerir ou transferir acidentalmente o creme para a sua boca quando este é aplicado por exemplo nas mãos.

Não aplique o creme em áreas da pele afectadas por infecções virais activas tais como herpes simples ou varicela.

Se a sua pele estiver infectada, o seu médico irá recomendar-lhe que utilize um medicamento apropriado para tratar a infecção. Quando a infecção nos locais de tratamento tiver desaparecido completamente, o tratamento com {Nome (de fantasia)} creme pode ser iniciado. Se a sua pele infectar durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} creme deve consultar o seu médico. O seu médico poderá recomendar-lhe que pare de utilizar {Nome (de fantasia)} creme até que a infecção seja adequadamente controlada.

{Nome (de fantasia)} creme pode estar associado a um aumento do risco de infecção cutânea grave por herpes simples (eczema herpético). Assim, contacte imediatamente o seu médico se desenvolver úlceras dolorosas em qualquer parte do seu corpo. O tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser interrompido até a infecção desaparecer.

{Nome (de fantasia)} pode causar reacções no local de aplicação, tais como uma sensação de calor e/ou de ardor. Estas reacções são habitualmente ligeiras e duram pouco tempo. Informe imediatamente o seu médico se tiver uma reacção grave ao {Nome (de fantasia)}.

Se estiver a usar {Nome (de fantasia)} não cubra a pele a ser tratada com ligaduras, pensos ou revestimentos. No entanto, pode usar vestuário normal.

Evite a exposição excessiva à luz solar, lâmpadas solares e solários durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}. Se estiver ao ar livre depois de aplicar {Nome (de fantasia)}, use vestuário largo, protectores solares apropriados e minimize o tempo de exposição solar.

Se tiver eritrodermia (vermelhidão da quase totalidade do corpo) ou uma doença de pele chamada síndrome de Netherton, consulte o seu médico antes de começar a usar {Nome (de fantasia)}.

Consulte também o seu médico antes de usar {Nome (de fantasia)} se tiver qualquer doença maligna da pele (tumores) ou se tiver um sistema imunitário enfraquecido (imunocomprometido), qualquer que seja a causa.

### **Gravidez e aleitamento**

Consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida. Não deve utilizar {Nome (de fantasia)} se estiver grávida.

Consulte o seu médico antes utilizar {Nome (de fantasia)} ou qualquer outro medicamento se estiver a amamentar. Não se sabe se a substância activa de {Nome (de fantasia)} passa para o leite após aplicação na pele. Não aplique {Nome (de fantasia)} na mama se estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

{Nome (de fantasia)} não tem qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Utilizar outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Se tiver eczema extenso, pode ser necessário interromper o tratamento com {Nome (de fantasia)} antes de levar quaisquer vacinas. O seu médico informá-lo-á se tal é necessário.

Não deve usar {Nome (de fantasia)} simultaneamente com tratamentos de luz ultravioleta (por ex. UVA, PUVA, UVB) ou tratamentos com medicamentos imunossuppressores sistémicos (por ex. azatioprina ou ciclosporina).

São improváveis interações com outros medicamentos que esteja a tomar.

### **3. COMO APLICAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME**

Utilizar {Nome (de fantasia)} sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Pode usar {Nome (de fantasia)} em todas as áreas da pele, incluindo a cabeça, rosto e pescoço e nas pregas da pele. Aplique o creme do seguinte modo:

- Lave e seque as mãos.
- Abra a bisnaga (a primeira vez que utilizar a bisnaga vai precisar de quebrar o selo utilizando o espigão da tampa).
- Esprema creme para os dedos.
- Aplique uma camada fina de {Nome (de fantasia)} e cubra completamente a pele afectada.
- Aplique apenas nas áreas afectadas com eczema.
- Esfregue suave e completamente.
- Coloque a tampa na bisnaga.

O creme deve ser aplicado duas vezes por dia, por exemplo, uma vez de manhã e uma vez à noite. Pode usar hidratantes (emolientes) com {Nome (de fantasia)}. Se usar hidratantes, aplique-os imediatamente após {Nome (de fantasia)}.

Não tome banho, duche ou nade logo após a aplicação de {Nome (de fantasia)}. Isto pode retirar o creme.

#### **Durante quanto tempo aplicar {Nome (de fantasia)}**

O tratamento a longo termo deve ser intermitente e não contínuo. Interrompa o tratamento com {Nome (de fantasia)} assim que os sinais de eczema desapareçam.

Continue a utilizar o creme durante o tempo que o seu médico lhe indicar.

Interrompa o tratamento e consulte o seu médico se não ocorrer melhoria após 6 semanas, ou se o seu eczema piorar.

No tratamento a longo termo do eczema comece a usar {Nome (de fantasia)} logo que notar sinais e sintomas (vermelhidão e prurido). Isto ajuda a evitar a progressão para erupções graves. Se os sinais e sintomas reaparecerem deve reiniciar o tratamento.

#### **Se aplicar mais {Nome (de fantasia)} do que deveria**

Se aplicar mais creme na pele do que lhe foi recomendado, basta limpá-lo.

**Caso se tenha esquecido de utilizar {Nome (de fantasia)}**

Caso se tenha esquecido de uma aplicação do creme, aplique-o logo que possível e depois continue a sua rotina normal de administração.

**Se ingerir acidentalmente algum {Nome (de fantasia)}**

Se ingerir acidentalmente {Nome (de fantasia)}, informe imediatamente o seu médico.

**4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Os efeitos secundários mais comuns de {Nome (de fantasia)} são reacções (por ex. desconforto) no local de aplicação. Estas reacções são habitualmente ligeiras/moderadas, ocorrem no início do tratamento e duram pouco tempo.

**Efeitos secundários muito frequentes, relatados em mais de 1 em 10 pessoas incluem:**

Sensação de calor e/ou de ardor no local de aplicação.

**Efeitos secundários frequentes, relatados em entre 1 em 10 e 1 em 100 pessoas incluem:**

Irritação, prurido, e vermelhidão da pele no local de aplicação. Infecções cutâneas (por ex. foliculite)

**Efeitos secundários pouco frequentes, relatados em entre 1 em 100 e 1 em 1000 pessoas incluem:**

Infecções cutâneas tais como impetigo (uma infecção cutânea bacteriana), herpes simples, herpes zoster, dermatite por herpes simples (eczema herpético), *molluscum contagiosum* (uma infecção cutânea viral), verrugas e furúnculos. Perturbações no local de aplicação tais como exantema, dor, sensação de picadas, ligeira descamação da pele, secura, edema e agravamento dos sintomas de eczema.

**Efeitos secundários raros, relatados em entre 1 em 1000 e 1 em 10000 pessoas incluem:**

Rubor, erupções cutâneas, ardor, prurido ou edema logo após a ingestão de álcool), reacções alérgicas cutâneas (por ex. edema, prurido ou vermelhidão).

Foram relatados casos raros de doenças malignas incluindo linfomas e cancro da pele em doentes a utilizar {Nome (de fantasia)}. No entanto, não foi confirmada nem contestada a ligação ao tratamento com {Nome (de fantasia)} com base na evidência disponível até à data.

Se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**5. COMO CONSERVAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem.

Mantenha a bisnaga bem fechada.

Não utilize após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na bisnaga. Uma vez aberta, a bisnaga deve ser usada no prazo de 12 meses. Poderá ser útil escrever a data da abertura da bisnaga no espaço disponível para esse efeito na embalagem exterior.

**6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

Se tiver quaisquer questões ou estiver inseguro acerca de algum aspecto relativo ao seu medicamento consulte o seu médico ou farmacêutico.



Data da última revisão:

{Nome (de fantasia)} creme:

### **Qual a composição de {Nome (de fantasia)} creme**

A substância activa de {Nome (de fantasia)} creme é o pimecrolimus.

Os outros componentes de {Nome (de fantasia)} creme são: triglicéridos de cadeia média, álcool oleílico, propilenoglicol, álcool estearílico, álcool cetílico, mono e diglicéridos, sulfato de sódio cetostearílico, álcool benzílico, ácido cítrico anidro, hidróxido de sódio, água purificada.

### **Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} creme e conteúdo da embalagem**

[A ser completado nacionalmente]

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[A ser completado nacionalmente]

**<Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEE com os seguintes nomes:>**

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

<[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]>

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.**

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão garantir o cumprimento das seguintes condições pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

### **1. Plano de comunicação**

Os titulares das AIM devem implementar um plano global de comunicação, não promocional, orientado tanto para os médicos como para os doentes, a fim de sublinhar o uso correcto do pimecrolimus de acordo com a indicação aprovada; para fornecer orientações sobre quando iniciar e interromper, bem como sobre a forma de administrar o creme consoante a extensão da doença; e, ainda, para desincentivar a utilização contrária às indicações aprovadas (no que se refere aos grupos etários e aos grupos de alto risco não aprovados).

No âmbito do Plano de Gestão do Risco, os titulares das AIM deverão fornecer ao Estado-Membro de referência (EMR) as versões finais dos materiais de informação aos médicos e aos doentes, antes de proceder à sua distribuição.

Deverá ser endereçado um *mailing* directo aos profissionais de saúde pertinentes, no dia 3 de Abril de 2006.

### **2. Estudo sobre linfomas**

Em 2009, os titulares das AIM deverão executar novamente o estudo sobre linfomas e comunicar os resultados ao EMR.

### **3. Estudo de registo (C2311)**

Os titulares das AIM deverão apresentar ao EMR actualizações semestrais sobre o estudo observacional prospectivo de coorte (com uma duração de 10 anos), a fim de avaliar o risco de cancro sistémico em doentes pediátricos.

### **4. Estudo C2308**

Os titulares das AIMs deverão providenciar uma nova análise deste estudo de controlo de casos, a fim de avaliar o risco de cancro da pele não melanoma. As balizas temporais dependerão do âmbito da nova análise, a qual será clarificada junto do EMR.

### **5. Estudos farmacológicos/mecanísticos**

Os titulares das AIMs deverão comunicar os resultados de todos os estudos mecanísticos planeados, no âmbito do Plano de Gestão do Risco. Com base nestes resultados, dever-se-á discutir novamente com o EMR a necessidade de realizar mais estudos.

### **6. DSMB independente**

Os titulares das AIMs deverão criar uma Comissão de Controlo e Protecção de Dados (DSMB) para avaliar a segurança do pimecrolimus a título semestral, com base em toda a informação de segurança disponibilizada por dados de ensaios clínicos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Esta Comissão deverá ser constituída por médicos independentes, especializados em Dermatologia, Pediatria, Imunologia, Epidemiologia e Oncologia. Deverá reunir duas vezes ao ano para analisar todos os dados de segurança de ensaios clínicos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância obtidos com o pimecrolimus. A Comissão deverá emitir semestralmente um relatório da especialidade, o qual deverá ser divulgado junto de todas as Entidades Competentes Nacionais da UE e anexado ao Relatório Periódico de Segurança (PSUR). O primeiro relatório será entregue em 2007 e este requisito será reavaliado regularmente.

## **7. Estado de VIH dos doentes, HTLV-1 para linfomas de células T e estado EVB para linfomas de células B**

Os titulares das AIMs deverão fornecer, se disponíveis, o estado imunológico e dados serológicos quando comunicarem tumores individuais às Autoridades de Regulamentação, bem como nos PSURs elaborados regularmente.

## **8. Relatórios Periódicos de Segurança (PSURs)**

Os titulares das AIMs deverão continuar a apresentar PSURs semestralmente. Este requisito deverá ser reavaliado regularmente.

Os casos de tumores e herpes zoster devem ser monitorizados e os PSURs devem incluir actualizações regulares.

## **9. Plano de Gestão do Risco**

Em conformidade com a “Norma orientadora relativa a sistemas de gestão do risco para medicamentos de uso humano (EMEA/CHMP/96268/2005)”, os titulares das AIMs deverão disponibilizar ao EMR um Plano de Gestão do Risco completo.

## **10. Utilização do pimecrolimus na UE vs EUA**

Os titulares das AIMs deverão explicar as diferenças aparentes na utilização do pimecrolimus nos EUA e na UE.

## **11. Avaliação da utilização não aprovada em doentes sem DA**

Os titulares das AIMs deverão avaliar a utilização de Elidel em doentes sem DA e comunicar anualmente as suas conclusões. Esta análise deverá incluir *todos* os grupos etários, incluindo crianças com menos de 2 anos.

## **12. Avaliação da utilização não aprovada em doentes com DA e com menos de 2 anos de idade**

Os titulares das AIMs deverão avaliar a utilização não aprovada do pimecrolimus em doentes com menos de 2 anos de idade.