

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Izmišljeno ime	Jakost	Farmacevtska oblika	Pot uporabe zdravila
Avstrija	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Avstrija	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Belgija	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgija	Elidel 1%	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Belgija	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgija	Isaplic 1%	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Češka	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádraží 10 130 00 Praha 3 Češka	Elidel 1% Krém	1%	krema	dermalna uporaba
Ciper	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Ciper	Elidel cream 1%	1%	krema 15 g	dermalna uporaba
Ciper	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Ciper	Elidel cream 1%	1%	krema 30 g	dermalna uporaba

Danska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danska	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danska	Aregen	1%	krema	dermalna uporaba
Danska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danska	Velov	1%	krema	dermalna uporaba
Estonija	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finska	Elidel	1% krema	krema	dermalna uporaba
Finska	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finska	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Elidel	1%	krema 15 g	dermalna uporaba
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Elidel	1%	krema 30 g	dermalna uporaba
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francija	Elidel	1%	krema 60 g	dermalna uporaba

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

Islandija	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Danska	Elidel cream 1%	1%	krema	dermalna uporaba
Italija	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italija	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Italija	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italija	Ombex	1%	krema	dermalna uporaba
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finska	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Litva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finska	Elidel	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velika Britanija	Elidel	1% w/w	krema	dermalna uporaba

Norveška	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norveška	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Poljska	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Elidel	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Portugalska	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Aregen	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Portugalska	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalska	Elidel	10 mg/g	krema	dermalna uporaba
Slovaška	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Češka	Elidel 1%	10mg v 1g (1%)	krema	dermalna uporaba
Slovenija	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemčija	Elidel	1%	krema	dermalna uporaba
Španija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španija	Elidel 1 % cream	1 %	krema	dermalna uporaba

Španija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španija	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	krema	dermalna uporaba
Španija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španija	Rizan 1 % cream	1 %	krema	dermalna uporaba
Švedska	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švedska	Elidel	1% krema	krema	dermalna uporaba
Nizozemska	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Nizozemska	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg na g	krema	dermalna uporaba
Velika Britanija	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Velika Britanija	Elidel 1% Cream	1% w/w	krema	dermalna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO, PREDSTAVLJENI S STRANI
EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENE OCENE ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO PIMEKROLIMUS (glejte Dodatek I)

Pimekrolimus je zaviralec kalcineurina in je bil kot zdravilo odobren v obliki kreme v 1 % koncentraciji. Pimekrolimus je bil spočetka odobren za uporabo pri bolnikih z blagim do zmernim atopičnim dermatitisom (AD), starih dve leti ali več, za kratkotrajno zdravljenje znakov in simptomov in za dolgotrajno zdravljenje z vmesnimi presledki za preprečevanje širjenja obolenja.

Danska je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zaprosila, naj poda mnenje o razmerju med koristmi in tveganji učinkovine pimekrolimus, kar zadeva učinkovitost in varnost z ozirom na potencialno tveganje za nastanek rakavega obolenja. Na podlagi te prošnje je CHMP pregledal podatke o učinkovitosti in razpoložljive podatke, ki se nanašajo na omenjeno vprašanje varnosti, vključno s postmarketinškimi poročili, podatki iz nekliničnih raziskav, kliničnih preskušanj in epidemioloških študij.

Kar se tiče učinkovitosti, je pimekrolimus manj učinkovit od primarnega zdravljenja atopičnega dermatitisa (z lokalno uporabljenimi kortikosteroidi). Zato je CHMP priporočil omejitev terapevtskih indikacij na tiste bolnike, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi bodisi ni priporočljivo bodisi ni mogoče. To lahko vključuje neprenašanje lokalnih kortikosteroidov, pomanjkljiv učinek lokalnih kortikosteroidov in pa uporabo na obrazu in vratu, kjer je dolgotrajno zdravljenje v presledkih z lokalno uporabljenimi kortikosteroidi lahko neprimerno.

Dolgotrajno sistemsko izpostavljanje močni imunosupresiji pri bolnikih, pri katerih je bila opravljena presaditev, po sistemskem dajanju zaviralcev kalcineurina je bilo povezano s povečanim tveganjem za razvoj limfomov in malignih obolenj kože. Z lokalno uporabo pimekrolimusa se omeji sistemska izpostavitve. Kljub temu pa lokalnega imunosupresivnega učinka v koži ni mogoče izključiti.

Med kliničnim razvojem in v obdobju zbiranja postmarketinških izkušenj so v zvezi z lokalno uporabo pimekrolimusa zabeležili primere malignih obolenj (vključno s kožnim T-celičnim limfomom (CTLC) in kožnim rakom). Maligna obolenja, o katerih so poročali, so bila po svojem izvoru in mestu pojavljanja zelo različna. Tudi trajanje izpostavljenosti kremi s pimekrolimusom do postavitve diagnoze malignega obolenja je bilo od primera do primera različno, razen tega ni bilo mogoče ugotoviti nobenega specifičnega trenda. CHMP se je strinjal s tem, da lahko tovrstna maligna kožna obolenja posnemajo atopični dermatitis in da je njihovo diagnosticiranje težavno. Vendar pa je po pregledu razpoložljivih podatkov zaključil, da možne povezave z uporabo pimekrolimusa ni mogoče izključiti.

CHMP je preučil tudi razpoložljive podatke kliničnih preskušanj in epidemioloških študij. Zaenkrat je ocenil, da podatki, pridobljeni iz objavljenih epidemioloških študij, ne dajejo zadostne podlage za oblikovanje zaključkov glede možnih tveganj za nastanek malignih obolenj. V splošnem ti podatki niso prepričljivi, študije pa vsebujejo šibke točke, ki omejujejo interpretacijo teh podatkov. Glavni razlogi zajemajo prekratek čas izpostavitve, prekratko trajanje spremljanja in pa metodološke pomanjkljivosti. Sprejeti bi bilo treba nekatera dopolnila v zvezi z načrtovanjem raziskav, potrebno pa je tudi več časa, da začne pimekrolimus uporabljati večje število ljudi, ki bi jih lahko dovolj dolgo opazovali.

Glede na doslej razpoložljive podatke je CHMP zaključil, da je treba dolgotrajno varnost uporabe pimekrolimusa še natančneje raziskati. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pripravil načrt spremljanja varnosti uporabe, da bi še dodatno ovrednotil varnost dolgotrajne uporabe pimekrolimusa, vključno z registrom za pediatrične bolnike.

CHMP je tudi izrazil zaskrbljenost glede razširjenosti lokalne uporabe pimekrolimusa pri otrocih, starih manj kot dve leti (uporaba ni odobrena), ko se imunski sistem še vedno razvija. Zato je CHMP zahteval, da mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejeti ustrezne ukrepe, s katerimi bi zagotovil, da se Elidel ne bo uporabljal pri tej starostni skupini.

Odbor je poleg tega sklenil, da morajo podatki o zdravilu vključevati opozorila glede možnih tveganj za nastanek malignih obolenj in glede uporabe zdravila kot zdravila druge izbire.

PODLAGA ZA DOPOLNITEV POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO ZDRAVILA

Ker

- je Odbor obravnaval napotitev s skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, s spremembami, za zdravila, ki vsebujejo lokalni pimekrolimus.
- je Odbor ugotovil, da je pimekrolimus v kremi učinkovit za zdravljenje blagega do zmernega atopičnega dermatitisa, vendar pa je menil, da morajo biti terapevtske indikacije omejene na bolnike, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi bodisi ni priporočljivo bodisi ni mogoče.
- je Odbor potrdil, da so bila objavljena poročila o primerih malignih obolenj (vključno s kožnim rakom in limfomom) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s pimekrolimusom v kremi. Glede na razpoložljive podatke (vključno s predkliničnimi, kliničnimi in epidemiološkimi), je CHMP zaključil, da potencialne povezave med temi obolenji in uporabo pimekrolimusa ni mogoče izključiti in da so torej potrebni dodatni podatki, ki bi zagotovili sprejemljiv varnostni profil pri dolgotrajni uporabi zdravila.
- V skladu s tem je bil Odbor mnenja, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo pimekrolimus v kremi, ugodno za "zdravljenje bolnikov, starih dve leti ali več, z blagim do zmernim atopičnim dermatitisom, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi bodisi ni priporočljivo bodisi ni mogoče. To lahko vključuje neprenašanje lokalnih kortikosteroidov, pomanjkljiv učinek lokalnih kortikosteroidov in uporabo na obrazu in vratu, kjer je dolgotrajno zdravljenje v presledkih z lokalno uporabljenimi kortikosteroidi lahko neprimerno". Poleg tega je CHMP zaključil, da morajo biti v Povzetke glavnih značilnosti zdravila in ustrezne točke Navodil za uporabo zdravila vključeni naslednji podatki:
 - Zdravljenje s pimekrolimusom v kremi lahko uvede le zdravnik z izkušnjami z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopičnega dermatitisa.
 - Zdravljenje mora potekati s presledki in ne neprekinjeno.
 - Opozorilo, v katerem je poudarjeno, da se pimekrolimusa ne sme nanašati na lezije, za katere se ocenjuje, da bi utegnile biti maligne ali predmaligne.
 - Pimekrolimus v kremi se ne sme uporabljati pri odraslih ali otrocih z oslabljenim imunskim sistemom.
 - Opozorilo, da se pimekrolimus v kremi ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od dveh let.
 - Navedba, ki podaja primere malignih obolenj, zabeleženih v postmarketinškem obdobju.

V skladu s tem je CHMP priporočil ohranitev dovoljenja za promet z zdravili, ki so navedena v Dodatku I in za katera so v Dodatku III podrobno predstavljene dopolnitve ustreznih točk v Povzetkih glavnih značilnosti zdravila in Navodilih za uporabo.

DODATEK III

Opomba: Ta Dodatek III (Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in Navodila za uporabo) je bil priložen k odločbi Komisije o napotitvenem postopku iz člena 31 za zdravila, ki vsebujejo pimekrolimus.

Besedilo je bilo takrat veljavno.

Po odločbi Komisije bodo pristojne oblasti držav članic Dodatek III posodobile v skladu z zahtevami. Dodatek III torej ne predstavlja nujno najnovejše različice besedila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

{Lastniško ime}

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 g kreme vsebuje 10 mg pimekrolimusa.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Krema.

Belkasta in homogena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolnikov, starih 2 leti ali več, z blagim ali zmernim atopijskim dermatitisom, pri katerih zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi ni priporočljivo ali ni mogoče. To lahko vključuje:

- neprenašanje lokalnih kortikosteroidov,
- neučinkovitost lokalnih kortikosteroidov,
- uporabo na obrazu in vratu, kjer je dolgotrajno intermitentno zdravljenje z lokalnimi kortikosteroidi lahko neprimerno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

{Lastniško ime} naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopijskega dermatitisa.

{Lastniško ime} se lahko uporablja kratkotrajno za zdravljenje znakov in simptomov atopijskega dermatitisa in intermitentno v daljšem obdobju za preprečevanje napredovanja do izbruhov bolezni (eksacerbacij).

Zdravljenje z {Lastniško ime} je treba začeti pri prvem pojavu znakov in simptomov atopijskega dermatitisa. {Lastniško ime} se sme nanašati samo na z atopijskim dermatitisom prizadete predele kože. Trajanje uporabe {Lastniško ime} v času izbruha bolezni naj bo kar najkrajše. Ko znaki in simptomi izzvenijo, naj bolnik ali negovalec preneha uporabljati {Lastniško ime}. Zdravljenje naj bo intermitentno, kratkotrajno in ne neprekinjeno. {Lastniško ime} se tanko nanese na prizadete predele kože dvakrat dnevno.

Podatki iz kliničnih študij podpirajo intermitentno zdravljenje z {Lastniško ime} do 12 mesecev.

Če v 6 tednih ne nastopi izboljšanje ali če bolezen eksacerbira, je treba {Lastniško ime} ukiniti. Diagnozo atopijskega dermatitisa je treba ponovno pretehtati in razmisliti o nadaljnjih možnostih zdravljenja.

Odrasli

Nanesite tanko plast {Lastniško ime} na prizadeto kožo dvakrat na dan in jo nežno in popolnoma vtrite vanjo. Vsak prizadeti predel kože zdravite z {Lastniško ime}, dokler se ne pozdravi, nato pa zdravljenje prekinite.

{Lastniško ime} se sme uporabljati na vseh predelih kože, tudi na glavi in obrazu, vratu in intertriginoznih mestih, razen na sluznicah. {Lastniško ime} se ne sme uporabljati pod okluzivnim zavojem (glejte poglavje 4.4 “Posebna opozorila in previdnostni ukrepi”).

Pri dolgotrajnem zdravljenju atopijskega dermatitisa (ekcema) naj se za preprečitev izbruha boleznih zdravljenje z {Lastniško ime} začne pri prvem pojavu znakov in simptomov atopijskega dermatitisa. {Lastniško ime} je treba uporabljati dvakrat na dan.

Emoliente lahko nanesete takoj po uporabi {Lastniško ime}.

Pediatrični bolniki

Uporaba {Lastniško ime} pri bolnikih, mlajših od 2 let, ni priporočljiva, dokler ne bodo na voljo nadaljnji podatki.

Pri otrocih (2–11 let) in mladostnikih (12–17 let) so priporočila za odmerjanje in način uporabe enaka kot pri odraslih.

Starejši bolniki

Atopijski dermatitis (ekcem) je redko opažen pri bolnikih, starih 65 let in več. Klinične raziskave z {Lastniško ime} niso zajele dovolj bolnikov iz te starostne skupine, da bi bilo lahko ugotovljeno, ali se odzivajo drugače od mlajših bolnikov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za pimekrolimus, druge makrolaktame ali katerokoli pomožno snov. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kreme {Lastniško ime} se ne sme uporabljati pri bolnikih s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo ali pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo.

Dolgoročni učinek na lokalni kožni imunski odziv in na pogostnost kožnih malignih boleznih ni znan. {Lastniško ime} se ne sme nanašati na potencialno maligne ali predmaligne spremembe na koži.

{Lastniško ime} ne smete nanašati na predele z akutnimi kožnimi virusnimi okužbami (herpes simpleks, norice).

Učinkovitost in varnost {Lastniško ime} za zdravljenje klinično okuženega atopijskega dermatitisa nista ocenjeni. Pred začetkom zdravljenja z {Lastniško ime} je treba pozdraviti klinične okužbe na prizadetih predelih.

Ker so bolniki z atopijskim dermatitisom dovzetni za površinske okužbe kože, med drugim za ekcema herpeticum (Kaposijeva variceliformna erupcija), utegne biti zdravljenje z {Lastniško ime} povezano s povečanim tveganjem kožne okužbe z virusom herpesa simpleksa ali ekcema herpeticum (ki se kaže kot hitro širjenje vezikularnih in erozivnih lezij). Pri kožni okužbi s herpesom simpleksom je treba zdravljenje z {Lastniško ime} na mestu okužbe prekiniti, dokler se virusna okužba ne pozdravi.

Pri bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom je lahko med zdravljenjem z {Lastniško ime} povečana nevarnost bakterijskih okužb kože (impetigo).

Uporaba {Lastniško ime} lahko povzroči blage in prehodne reakcije na mestu uporabe, na primer občutek toplote in/ali (občutek) pečenja. Če je lokalna reakcija zdravila resna, je treba oceniti razmerje med tveganjem in koristnostjo zdravljenja.

Skrbno je treba paziti, da ne pride do stika zdravila z očmi in sluznicami. Če bolnik kremo nehote nanese na te predele, jo mora temeljito obrisati in/ali sprati z vodo.

Zdravniki morajo bolnikom svetovati glede ustrezne zaščite pred soncem, kot so npr. čim krajši čas sončenja, uporaba kreme za sončenje z ustreznim zaščitnim faktorjem in zaščita kože s primerno obleko (glejte poglavje 4.5 “Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij”).

{Lastniško ime} vsebuje cetilalkohol in stearylalkohol, ki lahko povzročata lokalne kožne reakcije. {Lastniško ime} vsebuje tudi propilenglikol, ki lahko povzroča draženje kože.

{Lastniško ime} vsebuje zdravilno učinkovino pimekrolimus, inhibitor kalcinevrina. Podaljšana sistemska izpostavljenost intenzivni imunosupresiji pri bolnikih po transplantaciji, ki so sistemsko prejeli inhibitorje kalcinevrina, je bila povezana s povečanim tveganjem za razvoj limfoma in kožnih malignih bolezni.

Pri bolnikih, ki so uporabljali kremo s pimekrolimusom, so poročali o primerih maligne bolezni, vključno s kožnim in drugimi oblikami limfoma, ter kožnega raka (glejte poglavje 4.8). Vendar pa pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so se zdravili z {Lastniško ime}, niso odkrili pomembnih sistemskih koncentracij pimekrolimusa.

Skupine bolnikov z možnostjo večjega tveganja za sistemsko izpostavljenost

Pri bolnikih z Nethertonovim sindromom {Lastniško ime} niso proučevali. Zaradi možnosti povečane sistemske absorpcije pimekrolimusa {Lastniško ime} pri bolnikih z Nethertonovim sindromom ni priporočen.

Ker varnost {Lastniško ime} pri bolnikih z eritrodermijo ni bila dokazana, uporabe zdravila v tej skupini bolnikov ne moremo priporočati.

Pri bolnikih uporaba {Lastniško ime} pod okluzivnim zavojem ni bila raziskana. Okluzivni zavoji niso priporočeni.

Pri bolnikih s hudo vneto in/ali poškodovano kožo pride lahko do večjih sistemskih koncentracij.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možno medsebojno delovanje med {Lastniško ime} in drugimi zdravili ni sistematično proučeno. Pimekrolimus presnavlja izključno CYP 450 3A4. Zaradi minimalnega obsega njegove absorpcije medsebojno delovanje med {Lastniško ime} in sistemskimi zdravili ni verjetno (glejte poglavje 5.2 “Farmakokinetične lastnosti”).

Trenutno dostopni podatki kažejo, da se lahko {Lastniško ime} uporablja sočasno z antibiotiki, antihistaminiki in kortikosteroidi (peroralnimi/nazalnimi/za inhalacijo).

Zaradi minimalnega obsega absorpcije ni verjetno, da bi prišlo do morebitnega sistema medsebojnega delovanja s cepljenjem, čeprav to medsebojno delovanje ni raziskano. Zato je pri bolnikih z obsežno boleznijo priporočeno, da so cepljeni v obdobjih, ko se ne zdravijo z {Lastniško ime}.

O sočasni uporabi imunosupresivnega zdravljenja atopijskega ekcema, na primer UVB, UVA, PUVA, azatioprina in ciklosporina A, ni na voljo nikakršnih izkušenj.

Pri živalih {Lastniško ime} nima fotokancerogenega delovanja (glejte poglavje 5.3 “Predklinični podatki o varnosti”). Kljub temu naj se bolniki med zdravljenjem z {Lastniško ime} izogibajo čezmernemu izpostavljanju kože ultravijolični svetlobi, na primer “sončenju” v solariju, in zdravljenju s PUVA, UVA in UVB, ker njihov vpliv na človeka ni znan.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi {Lastniško ime} pri nosečnicah. Študije na živalih z uporabo na koži ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na razvoj zarodka/plodu. Študije na živalih po peroralnem dajanju zdravila so pokazale vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3 "Predklinični podatki o varnosti"). Zaradi minimalnega obsega absorpcije pimekrolimusa po lokalni uporabi {Lastniško ime} (glejte poglavje 5.2 "Farmakokinetične lastnosti") je mogoče sklepati, da je možnost tveganja za ljudi omejena. Vendar zdravila {Lastniško ime} med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Dojenje

Študije na živalih o izločanju v mleko po lokalni uporabi niso bile izvedene in uporabe {Lastniško ime} pri doječih materah niso preučevali. Ni znano, ali se pimekrolimus po lokalni uporabi izloča v mleko.

Vendar je zaradi minimalnega obsega absorpcije pimekrolimusa po lokalni uporabi {Lastniško ime} (glejte poglavje 5.2 "Farmakokinetične lastnosti") mogoče sklepati, da je možno tveganje za ljudi omejeno. Pri zdravljenju doječih mater z {Lastniško ime} je potrebna previdnost.

Doječe matere smejo uporabljati {Lastniško ime}, z izjemo na dojkah, da ne bi novorojenček nehote peroralno zaužil zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

{Lastniško ime} nima znanega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki so reakcije na mestu uporabe, o katerih je bilo poročano pri približno 19% bolnikov, zdravljenih z {Lastniško ime}, in pri 16% bolnikov v kontrolni skupini. Te reakcije so se na splošno pojavljale na začetku zdravljenja, bile so blage do zmerne in prehodne.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); zelo redki ($< 1/10,000$, vključno s posameznimi poročili).

- Zelo pogost: pečenje na mestu uporabe.
- Pogosti: reakcije na mestu uporabe (draženje, srbenje in eritem), kožne okužbe (folikulitis).
- Občasni: furunkel, impetigo, herpes simpleks, herpes zoster, herpes simpleks dermatitis (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, kožni papilom, motnje na mestu uporabe, na primer izpuščaj, bolečine, parestezije, luščenje kože, suha koža, edem in poslabšanje bolezni.
- Redki: alkoholna intoleranca (pri večini primerov so se rdečica, izpuščaj, pečenje, srbenje ali otekanje pojavili v kratkem času po zaužitju alkohola), alergijske kožne reakcije (npr. dermatitis, urtikarija).

Postmarketinške izkušnje: Pri bolnikih, ki so uporabljali kremo s pimekrolimusom, so poročali o primerih maligne bolezni, vključno s kožnim in drugimi oblikami limfoma, ter kožnega raka (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja {Lastniško ime}.

Doslej niso poročali o nobenem primeru nehotenega zaužitja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga dermatološka zdravila, Oznaka ATC: D11AX15

Neklinična farmakologija

Pimekrolimus je lipofilni protivnetni makrolaktamski derivat askomicina in celično selektiven zaviralec nastajanja in sproščanja citokinov, ki pospešujejo vnetje.

Pimekrolimus se z veliko afiniteto veže na makrofilin-12 in zavira od kalcija odvisno fosfatazo kalcinevrin. Zato zavira sintezo vnetnih citokinov v limfocitih T.

Pimekrolimus ima izrazito protivnetno delovanje v živalskih modelih kožnega vnetja po lokalni in sistemski uporabi. Lokalno uporabljeni pimekrolimus je pri prašičjem modelu alergijskega kontaktnega dermatitisa enako učinkovit kot močni kortikosteroidi. Za razliko od kortikosteroidov pimekrolimus pri prašičih ne povzroča atrofije kože in ne vpliva na Langerhansove celice v koži miši.

Pimekrolimus pri miših ne zavira primarnega imunskega odziva niti ne vpliva na bezgavke pri alergijskem kontaktnem dermatitisu. Lokalni pimekrolimus podobno prodira v kožo kot kortikosteroidi, vendar ga mnogo manj preide skozi, kar kaže na zelo majhno verjetnost za sistemsko absorpcijo pimekrolimusa.

Iz tega je mogoče potegniti sklep, da ima pimekrolimus za kožo selektiven farmakološki profil, ki se razlikuje od farmakološkega profila kortikosteroidov.

Klinični podatki

Profil učinkovitosti in varnosti {Lastniško ime} je bil ocenjen na več kot 2000 bolnikih, tudi dojenčkih (≥ 3 mesece), otrocih, mladostnikih in odraslih, vključenih v raziskave druge in tretje faze. Več kot 1500 teh bolnikov je bilo zdravljenih z {Lastniško ime} in več kot 500 jih je bilo tretiranih s kontrolnim zdravljenjem, tj. z vehiklom {Lastniško ime} in/ali z lokalnimi kortikosteroidi.

Kratkotrajno (akutno) zdravljenje

Otroci in mladostniki: Narejeni sta bili dve šesttedenski, z vehiklom kontrolirani raziskavi, ki sta zajeli 403 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 17 let. Bolniki so bili zdravljeni z {Lastniško ime} dvakrat na dan. Podatki iz obeh raziskav so bili združeni.

Dojenčki: Podobna šesttedenska raziskava je bila narejena na 186 bolnikih, starih 3-23 mesecev.

Pri vseh treh šesttedenskih raziskavah je bila končna učinkovitost sledeča:

Končno stanje	Kriteriji	Otroci in mladostniki			Dojenčki		
		1% {Lastniško ime} (N=267)	Vehikel (N=136)	Vrednost p	1% {Lastniško ime} (N=123)	Vehikel (N=63)	Vrednost p
IGA*:	Ozdravljen ali skoraj ozdravljen ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Izboljšanje ²	59,9%	33%	Ni bila izračunana.	68%	40%	Ni bila izračunana.
Pruritus:	Brez ali blag	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Na splošno (povprečna sprememba v %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Glava/vrat (povprečna sprememba v %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Globalna ocena raziskovalcev (=Investigators Global Assessment).

° Indeks prizadetosti ekcemskega predela (Eczema Area Severity Index) (EASI) : pomeni spremembo kliničnih znakov v % (eritem, infiltracija, ekskoriacija, lihenifikacija) in prizadeti predel telesne površine.

¹: Vrednost p temelji na testu CMH, stratificiranem po centrih.

²Izboljšanje=manjši IGA od izhodiščnega.

³: Vrednost p temelji na modelu ANCOVA EASI(-ja) glede na končno stanje na 43. dan, pri čemer sta center in zdravljenje faktorja, izhodiščni EASI (na 1. dan) pa kovariabla.

Značilno izboljšanje pruritusa je bilo opaženo v prvem tednu zdravljenja pri 44% otrok in mladostnikov ter pri 70% dojenčkov.

Odrasli: {Lastniško ime} je bil manj učinkovit kot 0,1% betametazon-17-valerat pri kratkotrajnem zdravljenju (3 tedne) odraslih z zmernim do hudim atopičnim dermatitisom.

Dolgotrajno zdravljenje

V dveh dvojno slepih raziskavah dolgotrajnega zdravljenja atopijskega dermatitisa pri 713 otrocih in mladostnikih (2–17 let) in 251 dojenčkih (3–23 mesecev) je bil {Lastniško ime} ocenjen kot utemeljeno zdravljenje.

{Lastniško ime} je bil uporabljen ob prvih znakih srbenja in rdečice, da bi se preprečilo napredovanje v izbruh atopijskega dermatitisa. Zdravljenje s srednje močnimi kortikosteroidi je bilo uvedeno samo v primeru izbruha bolezni, ki ga {Lastniško ime} ni obvladal. Kadar je bila za zdravljenje izbruhov uvedena kortikosteroidna terapija, je bilo zdravljenje z {Lastniško ime} prekinjeno. Kontrolna skupina je prejela {Lastniško ime} vehikel, da sta raziskavi ostali slepi.

Obe raziskavi sta pokazali statistično signifikantno zmanjšanje pogostnosti izbruhov ($p < 0,001$) v korist zdravljenja z {Lastniško ime}; zdravljenje z {Lastniško ime} je pokazalo boljšo učinkovitost pri vseh sekundarnih ocenjevanjih (indeks prizadetosti ekcemskega predela, globalna ocena raziskovalcev, ocena s strani bolnika); {Lastniško ime} je obvladal pruritus znotraj enega tedna. Značilno več bolnikov, zdravljenih z {Lastniško ime}, je preživel naslednjih 6 mesecev [(otroci {Lastniško ime} 61%, kontrole 34%); dojenčki ({Lastniško ime} 70%, kontrole 33%)] in 12 mesecev [(otroci: {Lastniško ime} 51 %, kontrole 28%), dojenčki ({Lastniško ime} 57%, kontrole 28%)] brez izbruha.

Ob uporabi {Lastniško ime} je bila potreba po zdravljenju z lokalnimi kortikosteroidi manjša: več bolnikov, zdravljenih z {Lastniško ime}, ni uporabljalo kortikosteroidov v 12 mesecih [otroci (57% {Lastniško ime} proti 32% kontrole), dojenčki (64% {Lastniško ime} proti 35% kontrole)]. Učinkovitost {Lastniško ime} se je s časom ohranjala.

Podobno zasnovana 6-mesečna randomizirana, dvojno slepa, z vehiklom kontrolirana raziskava na paralelni skupini je bila opravljena na 192 odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom. V skupini z {Lastniško ime} je bilo uporabljeno lokalno kortikosteroidno zdravljenje na $14,2 \pm 24,2\%$ dni 24-tedenskega zdravljenja, v kontrolni skupini pa na $37,2 \pm 34,6\%$ dni ($p < 0,001$). Vsega skupaj 50,0% bolnikov, zdravljenih z {Lastniško ime}, ni imelo nobenega izbruha, od bolnikov, randomiziranih v kontrolno skupino, pa ni imelo nobenega izbruha 24,0%.

Pri odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom je bila opravljena enoletna dvojna slepa raziskava za primerjavo {Lastniško ime} s kremo z 0,1% triamcinolonacetomidom (za trup in ude) plus kremo z 1% hidrokortizonacetatom (za obraz, vrat in intertriginozne predele). Tako {Lastniško ime} kot kortikosteroidi so bili uporabljani brez omejitev. Polovica bolnikov v kontrolni skupini je dobivala lokalne kortikosteroide več kot 95% dni raziskave. Pri dolgotrajnem zdravljenju (52 tednov) odraslih z zmernim do težkim atopijskim dermatitisom je bil {Lastniško ime} manj učinkovit od kreme z 0,1% triamcinolonacetomidom (za trup in ude) plus kreme z 1% hidrokortizonacetatom (za obraz, vrat in intertriginozne predele).

Dolgotrajna klinična preskušanja so trajala 1 leto. O zdravljenju, ki bi trajalo dlje kot 1 leto, ni nobenih kliničnih podatkov.

Pogostnost uporabe, večje od dvakrat na dan, ni bila proučena.

Posebne raziskave

Raziskave varnosti zdravila so pokazale, da {Lastniško ime} ne povzroča kontaktne senzitivacije, fototoksičnosti, fotosenzitivacije ali iritacije zaradi kopičenja.

Atrofogeni potencial {Lastniško ime} pri ljudeh je bil preizkušen v primerjavi s srednje močnimi in zelo močnimi lokalnimi steroidi (0,1%-na krema betametazon-17-valerata, 0,1%-na krema triamcinolonacetona) in z vehiklom pri šestnajstih zdravih prostovoljcih, zdravljenih 4 tedne. Oba lokalna kortikosteroida sta povzročila značilno stanjšanje kože, merjeno z ehografijo, v primerjavi z {Lastniško ime} in vehiklom, ki nista povzročila tanjšanja kože.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki na živalih

Biološka uporabnost pimekrolimusa pri prašičkih po enem kožnem odmerku (danem za 22 ur pod semi-okluzijo) je bila 0,03%. Količina učinkovine in sorodnih snovi, povezanih z zdravilom, v koži na mestu uporabe (praktično samo nespremenjen pimekrolimus) je v časovnem intervalu 10 dni ostala praktično konstantna.

Podatki pri ljudeh

Absorpcija pri odraslih

Sistemska izpostavljenost pimekrolimusu je bila raziskana pri 12 odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, zdravljenih z {Lastniško ime} dvakrat na dan 3 tedne. Telesna površina (BSA) je bila 15-59%. 77,5% koncentracij pimekrolimusa v krvi je bilo manjših od 0,5 ng/ml, 99,8% vseh vzorcev pa je bilo manjših od 1 ng/ml. Najvišja koncentracija pimekrolimusa v krvi, izmerjena pri enem bolniku, je bila 1,4 ng/ml.

Pri 40 odraslih bolnikih, zdravljenih z {Lastniško ime} do 1 leta, ki so imeli v izhodišču prizadetih 14-62% BSA, je bilo 98% koncentracij pimekrolimusa v krvi nižjih od 0,5 ng/ml. Najvišja krvna koncentracija 0,8 ng/ml je bila izmerjena samo pri 2 bolnikih med 6. tednom zdravljenja. Pri nobenem bolniku ni koncentracija v krvi v 12 mesečnem obdobju zdravljenja sčasoma naraščala. Pri 8 odraslih bolnikih z atopijskim dermatitisom, pri katerih je bilo možno izračunati AUC, so vrednosti AUC_(0-12h) segale od 2,5 do 11,4 ng h/ml.

Absorpcija pri otrocih

Sistemska izpostavljenost pimekrolimusu je bila raziskana pri 58 pediatričnih bolnikih, starih od 3 mesecev do 14 let. Prizadeta BSA je bila od 10-92%. Večina otrok je bila zdravljena z {Lastniško ime} dvakrat na dan 3 tedne, pet otrok pa po načelu "po potrebi" do 1 leta.

Koncentracije pimekrolimusa v krvi so bile stalno nizke, ne glede na obseg zdravljenih lezij ali trajanje zdravljenja. Po razponu so bile podobne koncentracijam, izmerjenim pri odraslih bolnikih. Okrog 60% koncentracij pimekrolimusa v krvi je bilo nižjih od 0,5 ng/ml, 97% vseh vzorcev pa je bilo pod 2 ng/ml. Najvišja koncentracija v krvi, izmerjena pri 2 pediatričnih bolnikih, starih od 8 mesecev do 14 let, je bila 2,0 ng/ml.

Pri najmlajših bolnikih (starih od 3 do 23 mesecev) je bila najvišja koncentracija v krvi, izmerjena pri enem bolniku, 2,6 ng/ml. Pri 5 otrocih, zdravljenih 1 leto, so bile koncentracije v krvi stalno nizke (najvišja izmerjena koncentracija v krvi je bila 1,94 ng/ml pri 1 bolniku). Pri nobenem od bolnikov koncentracija v krvi v 12 mesecih zdravljenja ni sčasoma naraščala.

Pri 8 pediatričnih bolnikih, starih 2-14 let, so vrednosti AUC_(0-12h) segale od 5,4 do 18,8 ng h/ml. Razponi AUC pri bolnikih, ki so imeli v izhodišču prizadete <40% BSA, so bili primerljivi s tistimi pri bolnikih z ≥40% BSA.

Največja zdravljena telesna površina je bila 92% v kliničnofarmakoloških raziskavah in do 100% v preizkusih III faze.

Porazdelitev, presnova in izločanje

V skladu s selektivnostjo pimekrolimusa za kožo po lokalni uporabi so njegove koncentracije v krvi zelo nizke. Zato presnove pimekrolimusa po lokalni uporabi ni bilo mogoče določiti.

Po eni sami peroralni aplikaciji radioaktivno označenega pimekrolimusa zdravim osebam je bil nespremenjeni pimekrolimus poglavitna z učinkovino povezana sestavina v krvi, bili pa so še številni manj pomembni presnovki zmerne polarnosti, za katere se je izkazalo, da so produkti O-demetilacij in oksigenacije.

Z učinkovino povezana radioaktivnost se je izločala predvsem z blatom (78,4%) in le majhen delež (2,5%) je bil prestrežen v urinu. Celotni povprečni prestrežek radioaktivnosti je bil 80,9%. Izhodne spojine v urinu niso bile zaznane, nespremenjeni pimekrolimus pa je predstavljal manj kot 1% radioaktivnosti v blatu.

In vitro ni bila v človeški koži ugotovljena nikakršna presnova zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardne raziskave toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, vpliva na sposobnost razmnoževanja in kancerogenosti peroralno dajanega zdravila so povzročale učinke pri izpostavljenostih, ki so toliko večje od tistih pri človeku, da imajo zanemarljiv klinični pomen. Pimekrolimus nima genotoksičnega, antigenskega, fototoksičnega, fotoalergenskega in fotokancerogenega potenciala. Rezultati uporabe na koži v razvojnih raziskavah zarodkov in plodov pri podganah in kuncih in v raziskavah kancerogenosti pri miših in podganah so bili negativni.

Pri raziskavah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov po peroralni uporabi 10 ali 40 mg/kg/dan (= 20 do 60 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži) so bili ugotovljeni učinki na spolne organe in spremenjeno delovanje spolnih hormonov pri podganjih samcih in samicah. To odsevajo rezultati raziskave plodnosti. Raven, pri kateri niso bili opaženi nikakršni neugodni učinki (NOAEL) za plodnost pri samicah, je bila 10 mg/kg/dan (= 20 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži). Pri raziskavi embriotoksičnosti ob peroralni uporabi pri kuncih je bila ugotovljena večja hitrost resorpcije, povezana s toksičnostjo za mater, pri 20 mg/kg/dan (= 7 kratna največja izpostavljenost pri človeku po uporabi na koži). Zdravilo ni vplivalo na povprečno število živih plodov.

V 39-tedenski študiji peroralne toksičnosti pri opicah so opazili od odmerka odvisno povečanje incidence limfomov pri vseh odmerkih. Pri nekaterih živalih so opazili znake okrepanja in/ali vsaj delne reverzibilnosti učinkov po prenehanju dajanja zdravila. Ker niso mogli ugotoviti NOAEL, niso mogli oceniti varnostne meje med ne-karcinogenimi koncentracijami pri opicah in izpostavljenostjo pri bolnikih. Sistemska izpostavljenost koncentraciji LOAEL 15 mg/kg/dan je bila 31 krat večja od najvišje izpostavljenosti pri človeku nasploh (pri pediatričnem bolniku). Tveganja za človeka ni mogoče popolnoma izključiti, ker ni znano, kakšna je možnost lokalne imunosupresije ob dolgotrajni uporabi pimekrolimusa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

srednjeveržni trigliceridi,
oleilalkohol,
propilenglikol,
stearilalkohol,
cetilalkohol,

monogliceridi in digliceridi,
natrijev cetilsulfat in stearilsulfat,
benzilalkohol,
brezvodna citronska kislina,
natrijev hidroksid,
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti. Po prvem odpiranju tube: 12 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijasta tuba z notranjim zaščitnim fenol-epoksi lakom in s polipropilenskim pokrovčkom z navojem.

Tube s 15, 30, 60 in 100 grami.

6.6 Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Emolienti se lahko uporabljajo skupaj z {Lastniško ime} (glejte poglavje 4.2 “Odmerjanje in način uporabe”).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{Datum zadnje revizije}

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

{VRSTA/TIP}

1. IME ZDRAVILA

<Lastniško ime> 1% krema

<{(Lastniško) ime in povezana imena (glejte Dodatek I) jakost farmacevtska oblika}>
<[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]>

pimekrolimus

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 g kreme vsebuje 10 mg pimekrolimusa.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

srednjeverižni trigliceridi, oleilalkohol, propilenglikol, stearilalkohol, cetilalkohol, monogliceridi in digliceridi, natrijev cetilsulfat in stearilsulfat, benzilalkohol, brezvodna citronska kislina, natrijev hidroksid, prečiščena voda

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

krema

Tube s <15>, <30>, <60> in <100> grami. [Ustrezno izpolni država članica]

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za dermalno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska številka: {številka}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

Nanesite tanko plast <Lastniško ime> in popolnoma prekrijte prizadeto kožo.

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

<Lastniško ime > 1% krema
pimekrolimus

za dermalno uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP: {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot: {številk}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Tube s <15>, <30>, <60> in <100> grami. [Ustrezno izpolni država članica]

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte.

8. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{fax}>
<{e-mail}>

9. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

<Lastniško ime> 1% krema

<{(Lastniško) ime in povezana imena (glejte Dodatek I) jakost farmacevtska oblika}>
<[Glejte Dodatek I – Izpolni država članica]>

{pimekrolimus}

Pred začetkom uporabe kreme <Lastniško ime> natančno preberite navodilo.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo <Lastniško ime> krema in za kaj jo uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili kremo <Lastniško ime>
3. Kako uporabljati kremo <Lastniško ime>
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje kreme <Lastniško ime>
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO <LASTNIŠKO IME> KREMA IN ZA KAJ JO UPORABLJAMO

<Lastniško ime> je bela krema brez vonja, ki ne pušča madežev, se z lahkoto razmaže in vsebuje 1% pimekrolimusa (masni delež). Ne vsebuje nobenih steroidov.

Krema <Lastniško ime> je posebej namenjena zdravljenju vnetja kože, ki ga imenujemo atopijski dermatitis (ekcem). Deluje v celicah kože, ki povzročajo vnetje in za ekcem značilno rdečino in srbenje.

Krema < Lastniško ime> je na voljo v tubah po 15 g, 30 g, 60 g in 100 g.

Krema se uporablja za zdravljenje znakov in simptomov blagega ali zmernega ekcema (kot sta rdečina in srbenje) pri otrocih (starih 2 leti ali več), mladostnikih in odraslih. Če se uporabi za zdravljenje zgodnjih znakov in simptomov, lahko prepreči napredovanje bolezni do hudih izbruhov.

Kremo <Lastniško ime> se uporablja samo, če druga zdravila na recept ali negovalne kreme niso dovolj učinkovite ali če vam zdravnik odsvetuje uporabo drugih krem na recept.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI KREMO <LASTNIŠKO IME>

Skrbno se ravnajte po navodilih, ki vam jih je dal vaš zdravnik.

Preden uporabite <Lastniško ime>, preberite naslednje informacije.

Ne uporabljajte kreme <Lastniško ime>:

- če ste alergični na (preobčutljivi za) pimekrolimus ali katerokoli sestavino kreme <Lastniško ime>;
- če je vaš imunski sistem oslavljen (ste imunokompromitirani).

Bodite posebno pozorni pri uporabi kreme <Lastniško ime>

Krema <Lastniško ime> ni odobrena za uporabo pri otrocih, ki so mlajši od 2 let. Pri tej starostni skupini se je torej ne sme uporabljati. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Krema <Lastniško ime> se sme uporabljati samo za atopijski dermatitis. Ne uporabljajte je za druge spremembe na koži.

Krema <Lastniško ime> je namenjen samo za zunanjo uporabo. Ne nanašajte je v nos, oči ali usta. Če kremo nehotе nanese te na te predele, jo morate temeljito obrisati in/ali sprati z vodo. Pazite, da kreme ne bi zaužili ali je nehotе prenesli v usta, kadar jo naprimer nanašate na roke.

Kreme ne nanašajte na tiste predele kože, ki so prizadeti zaradi aktivne virusne okužbe, kot sta herpes (herpes simpleks) ali vodene koze (norice).

Če imate na koži okužbo, vam bo zdravnik svetoval ustrezno zdravilo za zdravljenje okužbe. Šele ko se okužba na prizadetih mestih pozdravi, se lahko začne zdravljenje z <Lastniško ime>. Če pride do okužbe kože med zdravljenjem z <Lastniško ime>, morate na to opozoriti zdravnika. Zdravnik vam bo morda svetoval, da prekinete z uporabo <Lastniško ime>, dokler se okužba ne pozdravi dovolj.

<Lastniško ime> je lahko povezan z zvečano nevarnostjo hude okužbe kože z virusom herpes simpleks (herpetični ekcem). Zato takoj opozorite zdravnika, če opazite boleče rane na koži kjerkoli po telesu. Zdravljenje z <Lastniško ime> je treba prekiniti, dokler se okužba ne pozdravi.

<Lastniško ime> lahko na mestu uporabe povzroča reakcije, kot sta občutek toplote in/ali pečenja. Te reakcije so običajno blage in trajajo le kratek čas. Če pride do hude reakcije na <Lastniško ime>, takoj opozorite zdravnika.

Če uporabljate <Lastniško ime>, ne pokrivajte kože z obvezami ali s povoji. Seveda pa se lahko normalno oblečete.

Med zdravljenjem z <Lastniško ime> se izogibajte prekomernemu izpostavljanju sončni svetlobi, ultravijoličnim svetilkam in sončenju v solariju. Če boste po nanosu <Lastniško ime> na prostem, si oblecite ohlapna oblačila, uporabite primerno zaščitno kremo za sončenje in se kar najmanj zadržujte na soncu.

Če imate eritrodermijo (rdečo kožo po skoraj celem telesu) ali kožno bolezen, ki se imenuje Nethertonov sindrom, se posvetujte z zdravnikom preden začnete uporabljati <Lastniško ime>.

Prav tako se pred uporabo <Lastniško ime> posvetujte z zdravnikom v primeru, da imate na koži malignom (kožnega raka) ali oslavljen imunski sistem iz kateregakoli razloga (ste imunokompromitirani).

Nosečnost in dojenje

Predn začnete zdravljenje z <Lastniško ime>, povejte zdravniku, če ste noseči ali menite, da bi lahko bili. Če ste noseči, <Lastniško ime> ne smete uporabljati.

Če dojite, opozorite na to zdravnika preden uporabite <Lastniško ime> ali katerokoli drugo zdravilo. Ni znano, ali zdravilna učinkovina v <Lastniško ime> po nanosu na kožo prehaja v materino mleko. Če dojite, <Lastniško ime> ne nanašajte na dojke.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, da bi <Lastniško ime> vplival na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Če imate obsežen ekcem, bo morda pred cepljenjem potrebno prekiniti zdravljenje z <Lastniško ime>. Vaš zdravnik vam po povedal, če bo to potrebno.

<Lastniško ime> se ne sme uporabljati hkrati z zdravljenjem z ultravijolično svetlobo (npr. UVA, PUVA, UVB) ali sistemskimi zdravili, ki zavirajo imunsko odzivnost (sistemskimi imunosupresivi, kot sta azatioprin ali ciklosporin).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki jih jemljete, je malo verjetno.

3. KAKO UPORABLJATI KREMO <LASTNIŠKO IME>

Pri uporabi kreme <Lastniško ime> vedno natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

<Lastniško ime> lahko uporabljate na vseh predelih kože, tudi na glavi, po obrazu in v kožnih pregibih. Kremo uporabljajte takole:

- Umijte in obrišite si roke.
- Odprite tubo. (Pred prvo uporabo boste morali preluknjati zaščitno zaporko s konico, ki je na vrhu pokrovčka).
- Iztisnite nekaj kreme na prst.
- Nanesite tanko plast <Lastniško ime> in povsem prekrijte prizadeto kožo.
- Nanašajte samo na predele z ekcemom.
- Kremo nežno in temeljito vtrite v kožo.
- Tubo zaprite s pokrovčkom.

Kremo je treba nanašati dvakrat dnevno, na primer enkrat zjutraj in enkrat zvečer. Skupaj z <Lastniško ime> lahko uporabljate sredstva za vlaženje kože (emoliente). Če uporabljate sredstva za vlaženje kože, jih je treba nanašati takoj po nanosu <Lastniško ime>.

Takoj po mazanju z <Lastniško ime> se ne prhajate ali kopajte in ne plavajte. S tem bi kremo lahko sprali s kože.

Kako dolgo uporabljati kremo <Lastniško ime>

Pri dolgotrajnem zdravljenju uporabljajte kremo s presledki (intermitentno) in ne neprekinjeno. <Lastniško ime> prenehajte uporabljati takoj, ko znaki ekcema izginejo.

Z uporabo kreme nadaljujte tako dolgo, kot vam svetuje zdravnik.

Če v 6 tednih ne pride do izboljšanja ali če se ekcem poslabša, prekinite zdravljenje in se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pri dolgotrajnem zdravljenju ekcema, začnite uporabljati <Lastniško ime> takoj, ko opazite znake in simptome (rdečino in srbenje). To pomaga preprečevati napredovanje bolezni do hudih izbruhov. Če se znaki in simptomi ponovijo, ponovno začnite z zdravljenjem.

Če ste uporabili večji odmerek kreme <Lastniško ime>, kot bi smeli

Če nanesete na kožo več kreme, kot bi bilo treba, jo samo obrišite.

Če ste pozabili uporabiti kremo <Lastniško ime>

Če se pozabite namazati s kremo, jo nanesite čimprej in nato nadaljujte z običajnim urnikom uporabe.

Če nehotе zaužijete nekaj kreme <Lastniško ime>

Če vi ali kdo drug nehotе zaužije <Lastniško ime>, takoj obvestite zdravnika.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Najbolj pogosti neželeni učinki <Lastniško ime> so reakcije (npr. neprijeten občutek) na mestu uporabe. Take reakcije so na splošno blage/zmerne, pojavijo se zgodaj v poteku zdravljenja in trajajo le kratek čas.

Zelo pogosti neželeni učinki, o katerih poročajo pri več kot 1 od 10 ljudi, vključujejo:
občutek toplote in/ali pečenja na mestu uporabe.

Pogosti neželeni učinki, o katerih poročajo od pri 1 od 10 ljudi do pri 1 od 100 ljudi, vključujejo:
draženje, srbenje, pordečitev kože na mestu uporabe; okužbe kože (npr. folikulitis).

Občasni neželeni učinki, o katerih poročajo od pri 1 od 100 ljudi do pri 1 od 1.000 ljudi, vključujejo:
okužbe kože, kot so impetigo (bakterijska okužba kože), herpes simpleks (herpes), herpes zoster (pasovec), herpes simpleks dermatitis (herpetični ekcem), *molluscum contagiosum* (virusna okužba kože), bradavice in furunkli (turi); reakcije na mestu uporabe kot so izpuščaj, bolečina, občutek zbadanja, rahlo luščenje kože, suha koža, otekanje in slabšanje simptomov ekcema.

Redki neželeni učinki, o katerih poročajo od pri 1 od 1.000 ljudi do pri 1 od 10.000 ljudi, vključujejo:
pordečitev obraza, izpuščaj, pečenje, srbenje ali otekanje kmalu po zaužitju alkohola; alergične kožne reakcije (npr. otekanje, srbenje ali rdečina).

Še redkeje so pri bolnikih, ki so uporabljali <Lastniško ime> poročali o primerih malignih bolezni, ki vključujejo limfome in kožne rake. Vendar na podlagi do zdaj zbranih dokazov povezanost z zdravljenjem z <Lastniško ime> ni bila niti potrjena niti ovržena.

Če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE KREME <LASTNIŠKO IME>

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Tuba naj bo ves čas dobro zaprta.

Kreme <Lastniško ime> ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in tubi.

Tube je treba porabiti v 12 mesecih od takrat, ko jo prvič odprete. Morda vam bo prišlo prav, če boste datum prve uporabe zapisali na za to predviden prostor na škatli.

6. DODATNE INFORMACIJE

Če imate kakršnakoli vprašanja ali ste v kakršnemkoli dvomu glede zdravila, se lahko posvetujete s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Datum zadnje revizije navodila:

<Lastniško ime> krema:

Kaj vsebuje krema <Lastniško ime>

Zdravilna učinkovina v kremi <Lastniško ime> je pimekrolimus.

Pomožne snovi v kremi <Lastniško ime> so: srednjeveržni trigliceridi, oleilalkohol, propilenglikol, stearylalkohol, cetilalkohol, monogliceridi in digliceridi, natrijev cetilsulfat in stearilsulfat, benzilalkohol, brezvodna citronska kislina, natrijev hidroksid, prečiščena voda.

Izgled zdravila <Lastniško ime> in vsebina pakiranja

[Izpolni država članica]

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[Izpolni država članica]

<To zdravilo je v državah članicah Evropskega gospodarskega prostora (EEA) odobreno pod naslednjimi imeni:>

<{Ime države članice }> <{Ime zdravila}>

<{Ime države članice }> <{Ime zdravila}>

<[glejte Dodatek I - Izpolni država članica]>

To navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih medsebojno usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnil naslednje pogoje:

1. Načrt sporočanja

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo poskrbeti za izčrpen nepromocijski načrt sporočanja, ki je zasnovan tako, da doseže tako tiste, ki zdravilo predpisujejo, kot tudi bolnike, da bi na ta način zagotovili pravilno uporabo pimekrolimusa, skladno z odobrenimi indikacijami; da bi zagotovili smernice glede tega, kdaj z uporabo kreme začeti in kdaj končati in kako jo, z ozirom na obseg obolenja, nanašati; in da bi poleg tega skušali preprečiti uporabo zdravila, ki v indikacijah ni navedena (z ozirom na starostne skupine in skupine z velikim tveganjem, pri katerih uporaba ni odobrena).

Kot del načrta za obvladovanje tveganj morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom referenčni državi članici (RMS) pred začetkom distribucije dostaviti končne izvode izobraževalnih materialov za predpisovalce zdravila in bolnike.

Pismo z naslovom Spoštovani zdravnik je treba zadevnim zdravnikom poslati 3. aprila 2006.

2. Limfomska študija

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo limfomsko študijo ponovno opraviti leta 2009, rezultate pa sporočiti referenčni državi članici.

3. Registrska študija (C2311)

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo referenčni državi članici vsakih šest mesecev predložiti posodobitve desetletne prospektivne opazovalne kohortne študije za ocenitev tveganja za pojav sistemskega rakavega obolenja pri pediatričnih bolnikih.

4. Študija C2308

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo poskrbeti za ponovno analizo podatkov, pridobljenih v tej kontrolni študiji, da bi ocenili tveganje za pojav nemelanomskega kožnega raka. Časovni roki bodo odvisni od obsega ponovne analize, kar bo podrobneje pojasnila referenčna država članica.

5. Farmakološke/Mehanistične študije

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo kot del načrta za obvladovanje tveganj poročati o rezultatih vseh načrtovanih mehanističnih študij. Glede na dobljene rezultate se je treba o potrebi po dodatnih študijah ponovno pogovoriti z referenčno državo članico.

6. Neodvisni DSMB

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom bodo osnovali neodvisen odbor za spremljanje podatkov o varnosti (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) za ocenitev varnosti uporabe pimekrolimusa vsakih šest mesecev na temelju vseh razpoložljivih varnostnih podatkov, pridobljenih v kliničnih preskušanjih, farmakoepidemioloških raziskavah in podatkov, pridobljenih s postmarketinškim spremljanjem. Odbor za spremljanje podatkov o varnosti bodo sestavljali neodvisni zdravniki s specializacijo iz dermatologije, pediatrije, imunologije, epidemiologije in onkologije. Sestajal se bo dvakrat na leto in pregledal vse podatke o varnosti uporabe pimekrolimusa, ki so bili pridobljeni v kliničnih preskušanjih, farmakoepidemioloških raziskavah ter postmarketinških raziskavah varnosti zdravila. Odbor za spremljanje podatkov o varnosti bo vsakih šest mesecev pripravil izvedensko poročilo, ki ga bo poslal pristojnim nacionalnim organom v EU in ga priložil k rednemu posodobljenemu poročilu o varnosti (PSUR). Prvo poročilo bo pripravljeno leta 2007, ta zahteva pa se bo redno preverjala.

7. Status bolnikov HIV, HTLV-1 za T-celične limfome in EVB status za B-celične limfome

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo, če je le-to na voljo, priskrbeti imunski status in serološke podatke, kadar o posameznih tumorjih poročajo regulatornim organom in v rednih posodobljenih poročilih o varnosti (PSUR).

8. Redna posodobljena poročila o varnosti (PSUR-ji)

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo nadaljevati s pošiljanjem 6-mesečnih rednih posodobljenih poročil o varnosti. To se bo redno preverjalo.

Primere tumorjev in herpesa zostra je treba preverjati, v rednih posodobljenih poročilih o varnosti pa morajo biti navedene redne posodobitve.

9. Načrt za obvladovanje tveganj

Skladno s "Smernicami za sisteme obvladovanja tveganj v zvezi z zdravili za uporabo v humani medicini (EMA/CHMP/96268/2005)", morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom referenčni državi članici zagotoviti celovit načrt za obvladovanje tveganj.

10. Uporaba pimekrolimusa v EU v primerjavi z ZDA

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo razložiti očitne razlike pri uporabi pimekrolimusa v ZDA v primerjavi z EU.

11. Ocena uporabe, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami, pri bolnikih, ki nimajo atopičnega dermatitisa

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo preverjati uporabo zdravila Elidel pri bolnikih, ki nimajo atopičnega dermatitisa, in svoje ugotovitve sporočati vsako leto. V to morajo biti vključene vse starostne skupine, vključno s tistimi, katerih starost znaša manj kot dve leti.

12. Ocena uporabe, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami, pri bolnikih z atopičnim dermatitisom, ki so stari manj kot dve leti

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo preverjati uporabo pimekrolimusa, ki ni v skladu z odobrenimi indikacijami, pri bolnikih, ki so stari manj kot dve leti.