

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Marca de fantasía	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración
Austria	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Austria	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Bélgica	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Elidel 1%	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Bélgica	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Isaplic 1%	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
República Checa	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1% Krém	1%	Crema	Uso cutáneo
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Crema 15 g	Uso cutáneo
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Crema 30 g	Uso cutáneo

Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Aregen	1%	Crema	Uso cutáneo
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Velov	1%	Crema	Uso cutáneo
Estonia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlandia	Elidel	1% crema	Crema	Uso cutáneo
Finlandia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlandia	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Francia	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Elidel	1%	Crema 15 g	Uso cutáneo
Francia	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Elidel	1%	Crema 30 g	Uso cutáneo
Francia	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francia	Elidel	1%	Crema 60 g	Uso cutáneo

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

Islandia	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dinamarca	Elidel cream 1%	1%	Crema	Uso cutáneo
Italia	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Italia	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Ombex	1%	Crema	Uso cutáneo
Letonia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Lituania	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel	1% w/w	Crema	Uso cutáneo

Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noruega	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
Polonia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutáneo
Eslovaquia	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1%	10mg en 1g (1%)	Crema	Uso cutáneo
Eslovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemania	Elidel	1%	Crema	Uso cutáneo
España	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona España	Elidel 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutáneo

España	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona España	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutáneo
España	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona España	Rizan 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutáneo
Suecia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suecia	Elidel	1% crema	Crema	Uso cutáneo
Países Bajos	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Países Bajos	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg por g	Crema	Uso cutáneo
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel 1% Cream	1% w/w	Crema	Uso cutáneo

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN PIMECROLIMUS (véase Anexo I)

El pimecrolimus es un inhibidor de la calcineurina autorizado como formulación en crema con una concentración del 1 %. El pimecrolimus fue autorizado inicialmente en pacientes con dermatitis atópica (DA) leve o moderada de 2 o más años de edad para el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas y para el tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes.

Dinamarca solicitó al CHMP que emitiera un dictamen sobre la relación entre el beneficio y el riesgo del pimecrolimus considerando las cuestiones relativas a la eficacia y la seguridad en lo que respecta al posible riesgo de cáncer. Tras recibir esta solicitud, el CHMP examinó los datos sobre eficacia y los datos disponibles sobre esa cuestión relativa a la seguridad, entre ellos informes posteriores a la comercialización y datos procedentes de estudios no clínicos, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.

En lo que se refiere a la eficacia, el pimecrolimus es menos eficaz que el tratamiento de primera línea de la DA (corticosteroides tópicos). Por consiguiente, el CHMP recomendó la restricción de las indicaciones terapéuticas a los pacientes en los que el tratamiento con corticosteroides tópicos no está indicado o no es posible; entre ellos, pacientes con intolerancia a corticosteroides tópicos, pacientes sin respuesta a los corticosteroides tópicos o pacientes que necesitan aplicación en el rostro o en el cuello cuando el tratamiento intermitente prolongado con corticosteroides tópicos no está indicado.

La exposición sistémica prolongada a inmunosupresión intensa en pacientes transplantados después de la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina se ha asociado a un mayor riesgo de aparición de linfomas y enfermedades malignas cutáneas. La exposición sistémica es limitada con el uso tópico de pimecrolimus. Pero tampoco puede descartarse un efecto inmunosupresor local en la piel.

Se han comunicado algunos casos de enfermedades malignas (como linfoma cutáneo de células T (LCCT) y cáncer de piel) durante el desarrollo clínico y la experiencia posterior a la comercialización en relación con el uso tópico de pimecrolimus. Las enfermedades malignas comunicadas fueron muy diversas en su origen y localización. La duración de la exposición a pimecrolimus crema hasta el diagnóstico de la enfermedad maligna fue también diferente en todos los casos, sin que pudieran detectarse tendencias específicas. El CHMP consideró que estas enfermedades malignas cutáneas pueden confundirse con la DA y que su diagnóstico resulta a veces difícil. No obstante, tras examinar los datos disponibles, el CHMP concluyó que no podía descartarse una posible relación con el uso de pimecrolimus.

El CHMP examinó también los datos disponibles de los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos. En el momento actual, el CHMP ha considerado que los datos de estudios epidemiológicos publicados no permiten extraer conclusiones sobre el posible riesgo de enfermedades malignas. En general, esos datos no son concluyentes y los estudios presentan deficiencias que limitan su interpretación. Las principales razones son una exposición demasiado corta, un seguimiento demasiado corto y deficiencias metodológicas. Se deberían realizar algunos cambios en el diseño de los estudios y haría falta utilizar pimecrolimus durante más tiempo en un mayor número de sujetos y poder observarlos durante un tiempo suficiente.

Tras examinar los datos disponibles hasta la fecha, el CHMP concluyó que la seguridad a largo plazo de pimecrolimus tiene que evaluarse mejor. El TAC ha puesto ya en marcha un plan de vigilancia de la seguridad para evaluar mejor la seguridad a largo plazo del pimecrolimus, que incluye un registro de pacientes pediátricos.

El CHMP expresó también su preocupación por el grado de uso de pimecrolimus tópico en niños menores de 2 años de edad (no aprobado) cuando el sistema inmune se está todavía desarrollando. Por consiguiente, el CHMP solicitó al TAC que adoptara las medidas oportunas para asegurar que Elidel no se utilice en este grupo de edad.

Además, el Comité concluyó que la información del producto debe incluir advertencias relativas al posible riesgo de enfermedades malignas y reflejar su uso como tratamiento de segunda línea y restringido a la DA moderada.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

Considerando

- que el CHMP ha examinado la remisión hecha de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen pimecrolimus tópico;
- que el CHMP ha reconocido que pimecrolimus crema es eficaz para el tratamiento de la dermatitis atópica leve o moderada; que, no obstante, el CHMP considera que las indicaciones terapéuticas deben restringirse a los pacientes en los que no esté indicado o no sea posible el tratamiento con corticosteroides tópicos;
- que el CHMP ha reconocido la existencia de algunos casos de enfermedades malignas (entre ellos cáncer de piel y linfoma) en pacientes tratados con pimecrolimus crema; que, tras examinar los datos disponibles (preclínicos, clínicos y epidemiológicos), el CHMP ha concluido que no puede descartarse una posible relación con el uso de pimecrolimus y que, por tanto, se necesitan datos adicionales para garantizar un perfil aceptable a largo plazo;
- que, en consecuencia, el CHMP ha considerado que la relación entre el beneficio y el riesgo de los medicamentos que contienen pimecrolimus es favorable en el «tratamiento de pacientes de 2 o más años de edad con dermatitis atópica leve o moderada cuando el tratamiento con corticosteroides tópicos no está indicado o no es posible; entre ellos, pacientes con intolerancia a corticosteroides tópicos, pacientes sin respuesta a los corticosteroides tópicos o pacientes que necesitan aplicación en el rostro o en el cuello cuando el tratamiento intermitente prolongado con corticosteroides tópicos no está indicado»; que, en consecuencia, el CHMP ha concluido que debe incluirse la siguiente información en el Resumen de las Características del Producto y en las secciones correspondientes del prospecto:
 - El tratamiento con pimecrolimus crema debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la dermatitis atópica.
 - El tratamiento debe ser intermitente y no continuo.
 - No se debe aplicar pimecrolimus a lesiones consideradas potencialmente malignas o premalignas.
 - No se debe utilizar pimecrolimus crema en adultos o niños inmunodeprimidos.
 - No se debe utilizar pimecrolimus crema en niños menores de 2 años.
 - Se han comunicado algunos casos de enfermedades malignas en la etapa posterior a la comercialización.

En consecuencia, el CPMP ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que figuran en el Anexo I, con las modificaciones que se indican en el Anexo III en los resúmenes de las características del producto y el prospecto.

ANEXO III

Nota: Este Anexo III (Resumen de las Características del Producto, Etiquetado y Prospecto) es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 referente a los medicamentos que contienen pimecrolimus. Los textos eran válidos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente el Anexo III. Por tanto, este Anexo III puede no representar necesariamente el texto actual.

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<Marca de fantasía>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 g de crema contiene 10 mg de pimecrolimus.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Blanquecina y homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de pacientes de 2 o más años de edad con dermatitis atópica leve o moderada en los que no se aconseja o no es posible el tratamiento con corticosteroides tópicos. Esto puede ser debido a:

- Intolerancia a corticosteroides tópicos.
- Falta de efecto de corticosteroides tópicos.
- Uso en la cara y cuello donde el tratamiento intermitente prolongado con corticosteroides tópicos puede ser inadecuado.

4.2 Posología y forma de administración

<Marca de fantasía> debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

<Marca de fantasía> puede utilizarse a corto plazo para el tratamiento de los signos y síntomas del eccema atópico e intermitentemente a largo plazo para la prevención de la progresión de brotes.

El tratamiento con <Marca de fantasía> debe iniciarse ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica. <Marca de fantasía> debe aplicarse únicamente en las áreas afectadas con dermatitis atópica. <Marca de fantasía> debe utilizarse durante un periodo lo más corto posible en los brotes de la enfermedad. El paciente o cuidador deberán interrumpir el uso de <Marca de fantasía> cuando los signos y síntomas desaparezcan. El tratamiento debe ser intermitente, a corto plazo y discontinuo. <Marca de fantasía> debe aplicarse dos veces al día en las áreas de piel afectadas y mediante una fina capa de crema.

Datos de ensayos clínicos apoyan el tratamiento intermitente con <Marca de fantasía> durante 12 meses.

Si después de 6 semanas de tratamiento no se observa mejoría, o en caso de exacerbación de la enfermedad, deberá interrumpirse el tratamiento con <Marca de fantasía>. Deberá evaluarse de nuevo el diagnóstico de la dermatitis atópica y considerarse otras opciones terapéuticas.

Adultos

Aplicar una capa fina de <Marca de fantasía> en la zona de la piel afectada dos veces al día y friccionar suavemente hasta su completa absorción. Cada zona de la piel afectada debe ser tratada con

<Marca de fantasía> hasta que se produzca el aclaramiento de la lesión, momento en el cual deberá interrumpirse el tratamiento.

<Marca de fantasía> puede utilizarse en todas las zonas de la piel, incluidas la cabeza y la cara, el cuello y las zonas intertriginosas, excepto sobre las membranas mucosas. <Marca de fantasía> no debe aplicarse bajo oclusión (ver apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En el tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica (eccema), el tratamiento con <Marca de fantasía> debe iniciarse ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica para prevenir los brotes de la enfermedad. <Marca de fantasía> debe utilizarse dos veces al día.

Se pueden aplicar emolientes inmediatamente después de utilizar <Marca de fantasía>.

Pacientes pediátricos

No se recomienda el uso de <Marca de fantasía> en pacientes menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de datos adicionales.

La posología y forma de administración para niños (2-11 años) y adolescentes (12-17 años) es igual a la de los adultos.

Pacientes de edad avanzada

La dermatitis atópica (eccema) se observa raramente en los pacientes de 65 años o más. En los ensayos clínicos con <Marca de fantasía> no se incluyó el suficiente número de pacientes de ese rango de edad para determinar si responden de forma distinta a los pacientes más jóvenes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pimecrolimus, otros macrolactámicos o a cualquiera de los excipientes. Para los excipientes, ver 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

<Marca de fantasía> no debe utilizarse en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas o en pacientes bajo terapia que causa inmunosupresión.

Se desconoce el efecto a largo plazo sobre la respuesta inmune de la piel a nivel local y sobre la incidencia de enfermedades malignas de la piel. <Marca de fantasía> no debe aplicarse en lesiones potencialmente malignas o premalignas de la piel.

<Marca de fantasía> no debe aplicarse sobre superficies afectadas por infecciones víricas agudas cutáneas (herpes simple, varicela).

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de <Marca de fantasía> en el tratamiento de la dermatitis atópica infectada clínicamente. Antes de iniciar el tratamiento con <Marca de fantasía> deberán curarse las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento.

Los pacientes con dermatitis atópica presentan una predisposición a padecer infecciones superficiales de la piel incluyendo eccema herpético (erupción variceliforme de Kaposi), por ello, el tratamiento con <Marca de fantasía> puede estar asociado con un mayor riesgo de infección de la piel por el virus del herpes simple, o eccema herpético (manifestándose como una propagación rápida de las lesiones vesiculares y erosivas). En presencia de infección de la piel por herpes simple, deberá interrumpirse el tratamiento con <Marca de fantasía> en el lugar de la infección hasta curación de la misma.

Los pacientes con dermatitis atópica severa pueden presentar un riesgo incrementado de infecciones bacterianas de la piel (impétigo) durante el tratamiento con <Marca de fantasía>.

El uso de <Marca de fantasía> puede causar reacciones leves y transitorias en la zona de aplicación, tales como, sensación de calor y/o quemazón. Si la reacción en la zona de aplicación es severa, deberá volver a evaluarse la relación riesgo–beneficio del tratamiento.

Deberá tenerse precaución para evitar el contacto con los ojos y membranas mucosas. Si accidentalmente se aplica sobre estas zonas, deberá quitarse la crema frotando a fondo y/o lavando con agua.

Los médicos deberán advertir a los pacientes sobre la conveniencia de adoptar medidas de protección solar, tales como la minimización del tiempo de exposición solar, utilizar productos con pantalla solar y cubrir la piel con ropa adecuada (ver apartado 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

<Marca de fantasía> contiene alcohol cetílico y alcohol estearílico que pueden causar reacciones locales en la piel. <Marca de fantasía> también contiene propilenglicol que puede causar irritación de la piel.

<Marca de fantasía> contiene el principio activo pimecrolimus, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados, la exposición sistémica prolongada a inmunosupresión intensa seguida de la administración sistémica de inhibidores de la calcineurina, se ha asociado con un riesgo incrementado de desarrollar linfomas y procesos malignos de la piel.

Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, así como cáncer de piel, en pacientes que han utilizado la crema de pimecrolimus (ver apartado 4.8). Sin embargo, no se han encontrado niveles significativos de pimecrolimus sistémico en pacientes con dermatitis atópica tratados con <Marca de fantasía>.

Poblaciones con riesgo potencialmente elevado de exposición sistémica.

No se ha estudiado el uso de <Marca de fantasía> en pacientes con síndrome de Netherton. No se recomienda el uso de <Marca de fantasía> en este tipo de pacientes, debido al potencial para incrementar la absorción sistémica de pimecrolimus.

Debido a que no se ha establecido la seguridad de <Marca de fantasía> en pacientes eritrodérmicos, no se puede recomendar el uso del producto en esta población de pacientes.

No se ha estudiado en pacientes el uso de <Marca de fantasía> bajo oclusión. No se recomienda el uso de vendajes oclusivos.

Las concentraciones sistémicas pueden ser más elevadas en pacientes con inflamación y/o lesión grave de la piel.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las posibles interacciones entre <Marca de fantasía> y otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. Pimecrolimus se metaboliza exclusivamente por el CYP 450 3A4. Debido a su mínima absorción, es poco probable que ocurran interacciones entre <Marca de fantasía> y los fármacos de administración sistémica (ver apartado 5.2 “Propiedades Farmacocinéticas”).

Los datos actuales indican que <Marca de fantasía> puede utilizarse simultáneamente con antibióticos, antihistamínicos y corticosteroides (orales/nasales/inhalados).

Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción, es improbable que se produzca una potencial interacción sistémica con las vacunas, aunque no se ha estudiado esta interacción. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad extensa, se recomienda administrar las vacunas durante los intervalos libres de tratamiento.

No existe experiencia con el uso concomitante de otros tratamientos inmunosupresores administrados para el eccema atópico, tales como, UVB, UVA, PUVA, azatioprina y ciclosporina A.

<Marca de fantasía> no presenta potencial fotocarcinogénico en animales (ver apartado 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Sin embargo, dado que se desconoce su efecto en el hombre, durante el tratamiento con <Marca de fantasía> deberá evitarse la exposición excesiva de la piel a la luz ultravioleta incluyendo la luz solar o el tratamiento con PUVA, UVA o UVB.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de <Marca de fantasía> en mujeres embarazadas. Los estudios de aplicación dérmica en animales no evidenciaron efectos nocivos ni directos ni indirectos con respecto al desarrollo embrionario/fetal. Se ha observado toxicidad en la reproducción en los estudios en animales después de una administración oral (ver apartado 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica de <Marca de fantasía> (ver apartado 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”), el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. No obstante, <Marca de fantasía> no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

No se realizaron estudios de excreción láctea en animales tras la aplicación tópica y no se ha estudiado el uso de <Marca de fantasía> en mujeres lactantes. Se desconoce si pimecrolimus se excreta en la leche tras la aplicación tópica.

No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción de pimecrolimus tras la aplicación tópica de <Marca de fantasía> (ver apartado 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”), el posible riesgo para los seres humanos se considera limitado. Deberá tenerse precaución cuando se administre <Marca de fantasía> a mujeres lactantes.

En madres lactantes puede utilizarse <Marca de fantasía> pero éste no debe aplicarse sobre los senos para evitar la ingestión oral no intencionada por el recién nacido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

<Marca de fantasía> carece de efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes fueron reacciones en la zona de aplicación, comunicadas aproximadamente por el 19% de los pacientes tratados con <Marca de fantasía> y el 16% de los pacientes de los grupos control. Estas reacciones se produjeron generalmente al inicio del tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración.

Estimación de frecuencias: muy habitual ($\geq 1/10$); habitual ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no habitual ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$, incluidos los informes aislados).

- muy habitual: quemazón en la zona de aplicación.
- habitual: reacciones en la zona de aplicación (irritación, prurito y eritema), infecciones cutáneas (foliculitis).
- no habitual: forúnculo, impétigo, herpes simple, herpes zoster, dermatitis por herpes simple (eccema herpético), molusco contagioso, papiloma cutáneo, trastornos en la zona de aplicación, tales como, erupción, dolor, parestesia, descamación, sequedad, edema, y empeoramiento de las lesiones.
- rara: intolerancia al alcohol (en la mayoría de los casos se produjo rubefacción, rash, quemazón, picor o hinchazón poco después de la ingesta de alcohol), reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. dermatitis, urticaria).

Postcomercialización: Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos y de otros tipos, así como cáncer de piel, en pacientes que han utilizado la crema de pimecrolimus (ver apartado 4.4).

4.9 Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis con <Marca de fantasía>.

No se han registrado incidentes de ingestión accidental.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados dermatológicos, código ATC: D11AX15

Farmacología no clínica

Pimecrolimus es un antiinflamatorio lipofílico derivado macrolactámico de la ascomicina y un inhibidor selectivo celular de la formación y liberación de las citocinas proinflamatorias.

Pimecrolimus se une con gran afinidad a la macrofilina-12 inhibiendo la calcineurina fosfatasa dependiente del calcio. En consecuencia, impide la síntesis de las citocinas inflamatorias en los linfocitos T.

Pimecrolimus presenta una gran actividad antiinflamatoria en los modelos animales de inflamación de la piel, tras su aplicación tópica y sistémica, siendo tan eficaz como los corticosteroides de gran potencia, tras su aplicación tópica en el modelo porcino de dermatitis alérgica de contacto. A diferencia de los corticosteroides, pimecrolimus no causa atrofia en la piel de los cerdos y no afecta a las células de Langerhans en la piel murina.

Pimecrolimus no perjudica la respuesta inmunitaria primaria ni afecta a los nódulos linfáticos en el modelo murino de dermatitis alérgica de contacto. Pimecrolimus tópico penetra al interior de la piel humana de forma semejante a los corticosteroides, sin embargo, atraviesa la misma en mucho menor grado, lo cual indica un potencial muy bajo de pimecrolimus para la absorción sistémica.

En conclusión, pimecrolimus tiene un perfil farmacológico dermoselectivo, diferente de los corticosteroides.

Datos clínicos

Se ha evaluado el perfil de eficacia y seguridad de <Marca de fantasía> en más de 2.000 pacientes incluyendo lactantes (≥ 3 meses), niños, adolescentes y adultos incluidos en los estudios en fase II y III. Unos 1.500 de estos pacientes se trataron con <Marca de fantasía> y unos 500 con tratamiento control, es decir, con el vehículo de <Marca de fantasía> y/o corticosteroides tópicos.

Tratamiento a corto plazo (agudo):

Niños y adolescentes: Se efectuaron dos ensayos controlados con vehículo, de seis semanas de duración, en los que participó un total de 403 pacientes pediátricos de entre 2 a 17 años de edad. Se trataron los pacientes dos veces al día con <Marca de fantasía>. Se agruparon los datos de ambos estudios.

Lactantes: Se llevó a cabo un estudio similar de seis semanas en 186 pacientes de entre 3 y 23 meses de edad.

En estos tres estudios de seis semanas, los resultados de eficacia al finalizar los ensayos, fueron los siguientes:

Criterio de valoración	Criterios	Niños y adolescentes			Lactantes		
		<Marca de fantasía> 1% (N=267)	Vehículo (N=136)	Valor de p	<Marca de fantasía> 1% (N=123)	Vehículo (N=63)	Valor de p
IGA*:	Desaparición o casi desaparición de los signos de DA ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Mejoría ²	59,9%	33%	No efectuado	68%	40%	No efectuado
Prurito:	Ausente o leve	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Global (media de cambio %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Cabeza/cuello (media de cambio %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Evaluación Global del investigador
° Índice de severidad y superficie del eccema (EASI): cambio porcentual (media) en los signos clínicos (eritema, infiltración, excoriación, liquenización) y superficie corporal afectada.
¹: Valor de p basado en el ensayo CMH desglosado por centro
²Mejoría = IGA inferior al valor basal
³: Valor de p basado en el modelo ANCOVA del EASI al día 43 (final), con el centro y el tratamiento como factores y el EASI basal (día 1) como covariable;

Durante la primera semana de tratamiento se observó una mejoría significativa del prurito en el 44% de niños y adolescentes y en el 70% de lactantes.

Adultos: <Marca de fantasía> fue menos efectivo que 17-valerato de betametasona al 0,1% en el tratamiento a corto plazo (3 semanas) de adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Tratamiento a largo plazo

Se evaluó la utilización de <Marca de fantasía> como tratamiento de base a largo plazo en dos ensayos doble ciego que incluyeron 713 niños y adolescentes (2-17 años) y 251 lactantes (3-23 meses) con dermatitis atópica.

<Marca de fantasía> se utilizó ante los primeros signos de picor y enrojecimiento para prevenir la progresión de los brotes de dermatitis atópica. Únicamente cuando el brote de la enfermedad grave no pudo controlarse con <Marca de fantasía>, se inició un tratamiento con un corticosteroide tópico de media potencia. Cuando se inició el tratamiento con corticosteroides para el control de los brotes, se interrumpió el tratamiento con <Marca de fantasía>. El grupo control recibió el vehículo de <Marca de fantasía> con el fin de mantener el ciego en los estudios.

Ambos estudios indicaron una reducción significativa en la incidencia de brotes ($p < 0,001$) en favor de los grupos tratados con <Marca de fantasía>; el tratamiento con <Marca de fantasía> mostró ser más eficaz en todas las variables secundarias (Índice de severidad y superficie del eccema, Evaluación global del investigador, Evaluación del individuo); el tratamiento permitió controlar el prurito en una semana. Un número mayor de pacientes que recibieron <Marca de fantasía> llegaron a los seis meses de tratamiento [niños (61% en el grupo de <Marca de fantasía> frente al 34% del grupo control), lactantes (70% en el grupo de <Marca de fantasía> frente al 33% del grupo control)] y a los 12 meses [niños (51% del grupo de <Marca de fantasía> frente al 28% del grupo control), lactantes (57% del grupo de <Marca de fantasía> frente al 28% del grupo control)] sin presentar ningún brote.

<Marca de fantasía> tuvo un efecto ahorrador sobre el uso de corticosteroides tópicos: un mayor número de pacientes tratados con <Marca de fantasía> no utilizó corticosteroides en 12 meses [niños (57% en el grupo de <Marca de fantasía> frente al 32% del grupo control), lactantes (64% en el grupo

de <Marca de fantasía> frente al 35% del grupo control)]. La eficacia de <Marca de fantasía> se mantuvo en el tiempo.

Se llevó a cabo un estudio de diseño similar, controlado con vehículo, con grupos paralelos, doble-ciego, aleatorizado, de 6 meses de duración, en el que participó un total de 192 adultos con dermatitis atópica de intensidad moderada a grave. La medicación con corticosteroides tópicos se utilizó en el $14,2 \pm 24,2\%$ de los días del periodo de tratamiento de 24 semanas en el grupo de <Marca de fantasía> y en el $37,2 \pm 34,6\%$ de los días en el grupo control ($p < 0,001$). Un total del 50,0% de los pacientes tratados con <Marca de fantasía> no experimentaron ningún brote comparado con el 24,0% de los pacientes randomizados en el grupo control.

Se llevó a cabo un estudio doble-ciego de un año de duración en adultos con dermatitis atópica moderada a grave, para comparar <Marca de fantasía> con una crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% (para tronco y extremidades) más una crema de acetato de hidrocortisona al 1% (para cara, cuello y áreas intertriginosas). Tanto <Marca de fantasía> como los corticosteroides tópicos se utilizaron sin restricciones. La mitad de los pacientes en el grupo control recibieron corticosteroides tópicos durante más del 95% de los días del estudio. <Marca de fantasía> fue menos efectivo que la crema de acetónido de triamcinolona al 0,1% (para tronco y extremidades) más una crema de acetato de hidrocortisona al 1% (para cara, cuello y áreas intertriginosas) en el tratamiento a largo plazo (52 semanas) de adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Los ensayos clínicos a largo plazo fueron de 1 año de duración. No hay datos clínicos de tratamientos de más de 1 año.

No se ha estudiado la frecuencia de aplicación superior a dos veces al día.

Estudios especiales

Los estudios de tolerabilidad demostraron que <Marca de fantasía> no produce irritación acumulativa, ni sensibilización de contacto y carece de potencial fototóxico o fotosensibilizante.

Se estudió el potencial atrofogénico de <Marca de fantasía> en los seres humanos comparándolo con esteroides tópicos de potencia media y alta (crema al 0,1% de 17-valerato de betametasona, crema al 0,1% de acetónido de triamcinolona) y con vehículo en dieciséis voluntarios sanos tratados durante cuatro semanas. Ambos corticosteroides tópicos provocaron una reducción significativa del espesor de la piel determinado por ecografía, a diferencia de <Marca de fantasía> y el vehículo, que no provocaron ninguna reducción del espesor de la piel.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Datos en animales

La biodisponibilidad de pimecrolimus en cerdos enanos, tras una aplicación única (durante 22h con semioclusión) fue del 0,03%. La cantidad de fármaco en la piel en el lugar de aplicación (casi exclusivamente pimecrolimus inalterado) permaneció prácticamente constante durante 10 días.

Datos en humanos

Absorción en adultos

Se investigó la exposición sistémica a pimecrolimus en 12 pacientes adultos con dermatitis atópica tratados con <Marca de fantasía> dos veces al día durante 3 semanas. El Área de la Superficie Corporal (ASC) afectada oscilaba entre el 15 y el 59%. El 77,5% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0,5 ng/ml y el 99,8% de todas las muestras fueron inferiores a 1 ng/ml. La concentración sanguínea máxima de pimecrolimus medida en un paciente fue de 1,4 ng/ml.

En los 40 pacientes adultos tratados durante un año con <Marca de fantasía>, que presentaban inicialmente del 14 al 62% del ASC afectada, el 98% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0,5 ng/ml. En solo dos pacientes se midió una concentración

sanguínea máxima de 0,8 ng/ml a la sexta semana de tratamiento. Durante los doce meses de tratamiento, la concentración sanguínea no aumentó en ningún paciente. En ocho pacientes adultos con dermatitis atópica en los que pudo medirse los niveles de AUC, los valores del AUC_(0-12h) variaban de 2,5 a 11,4 (ng x h)/ml.

Absorción en niños

Se investigó la exposición sistémica a pimecrolimus en 58 pacientes pediátricos de 3 meses a 14 años de edad. El ASC afectada osciló entre el 10 y el 92%. Estos niños fueron tratados con <Marca de fantasía> dos veces al día durante tres semanas, y cinco de ellos durante un año cuando se juzgó necesario administrar el medicamento.

Las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron constantemente bajas con independencia de la extensión de las lesiones tratadas y de la duración del tratamiento. Estas concentraciones fueron similares a las medidas en los pacientes adultos. Alrededor del 60% de las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus fueron inferiores a 0.5 ng/ml y el 97% de todas las muestras, menor que 2 ng/ml. Las concentraciones sanguíneas máximas medidas en dos pacientes pediátricos de 8 meses y de 14 años fueron de 2,0 ng/ml.

En lactantes (de 3 a 23 meses de edad), la concentración sanguínea más elevada medida en un paciente fue de 2,6 ng/ml. En cinco niños tratados durante un año, las concentraciones sanguíneas fueron constantemente bajas (la concentración sanguínea máxima en un paciente fue de 1,94 ng/ml). En ningún paciente, la concentración sanguínea aumentó durante los doce meses de tratamiento.

En ocho pacientes pediátricos de 2 a 14 años, el AUC_(0-12h) varió de 5,4 a 18,8 (ng x h)/ml. Los intervalos del AUC observados en los pacientes con <40% del ASC afectada inicialmente eran comparables a los de los pacientes con ≥40% del ASC.

El área de superficie corporal máxima tratada fue del 92% en estudios de farmacología clínica y hasta del 100% en ensayos de fase III.

Distribución, Metabolismo, y Excreción

Después de la aplicación tópica, las concentraciones sanguíneas de pimecrolimus, al tratarse de un fármaco dermoselectivo, son muy bajas. Por consiguiente, no pudo determinarse el metabolismo de pimecrolimus tras su administración tópica.

Después de una única administración oral de pimecrolimus marcado radioactivamente a individuos sanos, pimecrolimus inalterado fue el principal componente relacionado con el fármaco hallado en sangre y hubo numerosos metabolitos secundarios de polaridad moderada que se formaban aparentemente por O-desmetilaciones y oxigenación.

La radiactividad asociada al fármaco se excretó principalmente por vía fecal (78,4%) y solo una pequeña fracción (2,5%) se recuperó en la orina. La media de recuperación de radiactividad total fue de 80,9%. No se detectó el compuesto original en la orina y menos del 1% de radiactividad en las heces se debía a pimecrolimus inalterado.

No se detectó metabolismo de pimecrolimus en la piel humana *in vitro*.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios convencionales de toxicidad con dosis repetidas, estudios de toxicidad sobre la reproducción y estudios de carcinogenicidad en los que se administró el fármaco vía oral se produjeron efectos considerados clínicamente irrelevantes debido a que se observaron a exposiciones muy superiores a las utilizadas en humanos. Pimecrolimus no tiene potencial genotóxico, antigénico, fototóxico, fotoalergénico o fotocarcinogénico. La aplicación dérmica en estudios de desarrollo embrionario/fetal en ratas y conejos y en estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas fue negativa.

Se observaron efectos sobre los órganos reproductores y alteración en la función de las hormonas sexuales en ratas macho y hembra en estudios de toxicidad a dosis repetida, después de la administración oral de 10 ó 40 mg/kg/día (= 20 a 60 veces la exposición humana máxima después de la aplicación dérmica). Esto se refleja en los hallazgos obtenidos en el estudio de fertilidad. El Nivel de Efecto Adverso No Observable (NOAEL) para la fertilidad en las hembras fue de 10 mg/kg/día (= 20 veces la exposición humana máxima después de la aplicación dérmica). En los estudios de embriotoxicidad oral en conejos, se observó una tasa de resorción más elevada asociada con toxicidad materna a dosis de 20 mg/kg/día (= 7 veces la exposición humana máxima después de una aplicación dérmica); el número medio de fetos vivos no se afectó.

Se observó un incremento dosis dependiente en la incidencia de linfomas en todas las dosis, en un estudio de toxicidad oral de 39 semanas en monos. En unos pocos animales se observaron signos de recuperación y/o como mínimo de reversibilidad parcial de los efectos tras la interrupción de las dosis. Un fracaso en la obtención del NOAEL impide una valoración del margen de seguridad entre una concentración no carcinogénica en el mono y la exposición en pacientes. Una exposición sistémica al LOAEL de 15 mg/kg/día fue 31 veces la exposición máxima más elevada observada en un humano (paciente pediátrico). No se puede excluir completamente el riesgo para los humanos ya que se desconoce el potencial para inmunosupresión local con el uso a largo plazo de la crema de pimecrolimus.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Triglicéridos de cadena media
Alcohol oleílico
Propilenglicol
Alcohol estearílico
Alcohol cetílico
Monoglicéridos y diglicéridos
Cetoestearil sulfato de sodio
Alcohol bencílico
Ácido cítrico anhidro
Hidróxido de sodio
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años. Una vez abierto el envase: 12 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Tubo de aluminio con revestimiento interno protector de fenol-epoxi y tapón de rosca de polipropileno.

Tubos de 15, 30, 60 y 100 gramos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Se pueden aplicar emolientes junto con <Marca de fantasía> (ver apartado 4.2 “Posología y forma de administración”).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

<Fecha de la revisión>

ETIQUETADO Y PROSPECTO

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN <EL EMBALAJE EXTERIOR>

{NATURALEZA/TIPO}

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<Marca de fantasía> 1% crema

<{Marca (de fantasía) y nombres asociados (véase el Anexo I) dosis forma farmacéutica}>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

Pimecrolimus

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de crema contiene 10 mg de pimecrolimus.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Triglicéridos de cadena media, Alcohol oleílico, Propilenglicol, Alcohol estearílico, Alcohol cetílico, Monoglicéridos y diglicéridos, Cetoestearil sulfato de sodio, Alcohol bencílico, Ácido cítrico anhidro, Hidróxido de sodio, Agua purificada.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Crema

Tubos de <15>, <30>, <60> y <100> gramos. [Para completar a nivel nacional, como sea conveniente]

5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso cutáneo.

Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/YYYY}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES DE DESECHO DERIVADOS DE DICHO PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

13. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

15. INSTRUCCIONES DE USO

Aplicar una fina capa de <Marca de fantasía> y cubrir completamente la zona de piel afectada.

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

<Marca de fantasía> 1% crema
Pimecrolimus

Uso cutáneo

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {MM/YYYY}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote: {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

Tubos de <15>, <30>, <60> y <100> gramos. [Para completar a nivel nacional, como sea conveniente]

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

**8. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**

<[Para completar a nivel nacional]>

{Nombre y dirección}
<teléfono>
<fax>
<e-mail>

9. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

<[Para completar a nivel nacional]>

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

<Marca de fantasía> 1% crema

<{Marca (de fantasía) y nombres asociados (véase el Anexo I) dosis forma farmacéutica}>
<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

{pimecrolimus}

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar <Marca de fantasía> crema.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe usted pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.

En este prospecto:

1. Qué es <Marca de fantasía> crema y para qué se utiliza
2. Antes de usar <Marca de fantasía> crema
3. Cómo aplicar <Marca de fantasía> crema
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de <Marca de fantasía> crema
6. Información adicional

1. QUÉ ES <MARCA DE FANTASÍA> CREMA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

<Marca de fantasía> crema es una crema blanquecina, inodora, no mancha y es fácilmente untable y contiene pimecrolimus en una concentración al 1%. No contiene ningún esteroide.

<Marca de fantasía> crema trata específicamente una inflamación de la piel denominada dermatitis atópica (eccema). Actúa en las células de la piel que causan la inflamación y el enrojecimiento y picor característicos del eccema.

<Marca de fantasía> crema está disponible en tubos de 15 g, 30 g, 60 g y 100 g.

La crema se utiliza para tratar los signos y síntomas del eccema leve o moderado (p.ej. enrojecimiento y picor), en niños (a partir de 2 años de edad), adolescentes y adultos. El uso de <Marca de fantasía> ante los primeros signos y síntomas de la enfermedad previene que ésta progrese y se produzca un brote grave.

<Marca de fantasía> crema debe utilizarse únicamente después de que otros medicamentos que le hayan recetado o emolientes no le hayan funcionado o si su médico le recomienda que no debe utilizar otros medicamentos.

2. ANTES DE USAR <MARCA DE FANTASÍA> CREMA

Siga detenidamente todas las instrucciones de su médico.

Lea la siguiente información antes de utilizar <Marca de fantasía> crema.

No use <Marca de fantasía> crema

- si es alérgico (hipersensible) a pimecrolimus o a cualquiera de los demás componentes de <Marca de fantasía> crema.
- si usted tiene un sistema inmune debilitado (si está inmunocomprometido).

Tenga especial cuidado con <Marca de fantasía> crema

<Marca de fantasía> no está aprobado en niños menores de 2 años de edad. Por lo tanto, no se debe utilizar en este grupo de edad. Consulte a su médico.

<Marca de fantasía> crema debe utilizarse únicamente para dermatitis atópica. No lo use para otras enfermedades de la piel.

<Marca de fantasía> crema es únicamente para uso externo. No aplique la crema en su nariz, ojos o boca. Si la crema se aplica accidentalmente en estas áreas, quítela y/o enjuáguese con agua. Debe tener cuidado de no ingerirla o introducirla en su boca accidentalmente cuando por ejemplo se aplica en las manos.

No aplique la crema en zonas de la piel afectadas por una infección vírica activa como es herpes labial (herpes simple) o varicela.

Si su piel está infectada, su médico puede recomendarle que use un medicamento adecuado para tratar la infección. El tratamiento con <Marca de fantasía> podrá iniciarse cuando se haya curado la infección en la zona de tratamiento. Si usted empieza con una infección de la piel mientras está tratándose con <Marca de fantasía>, debe informar a su médico, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento hasta que se haya controlado la infección.

<Marca de fantasía> puede estar asociado con un mayor riesgo de infección de la piel por herpes simple grave (eccema herpético). Por lo tanto, si desarrolla lesiones dolorosas en cualquier parte de su cuerpo, informe a su médico inmediatamente, ya que se deberá interrumpir el tratamiento con <Marca de fantasía> hasta que se haya curado la infección.

<Marca de fantasía> puede causar reacciones en el lugar de aplicación tales como sensación de calor y/o quemazón. Estas reacciones son normalmente leves y pasajeras. Informe a su médico inmediatamente si tiene una reacción grave a <Marca de fantasía>.

Si está utilizando <Marca de fantasía>, no cubra la piel que está siendo tratada con vendas, apósitos o curas oclusivas. No obstante, puede llevar ropa normal.

Mientras se esté tratando con <Marca de fantasía>, debe evitar la exposición excesiva a la luz solar, lámparas solares y cabinas de bronceado. Si está al aire libre después de la aplicación de <Marca de fantasía>, lleve ropa holgada, use protectores solares adecuados e intente pasar el menor tiempo posible en el sol.

Si usted padece eritroderma (enrojecimiento de casi todo el cuerpo) o una enfermedad de la piel llamada Síndrome de Netherton, consulte a su médico antes de empezar a usar <Marca de fantasía>.

Asimismo, consulte a su médico antes de usar <Marca de fantasía> si padece alguna enfermedad de la piel (tumores) o si tiene un sistema inmune debilitado (inmunocomprometido) cualquiera que sea la causa.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con <Marca de fantasía> si está embarazada o cree que pudiera estarlo. Si usted está embarazada no debería utilizar <Marca de fantasía>.

Consulte a su médico antes de usar <Marca de fantasía> o cualquier otro medicamento mientras usted esté dando el pecho. No se sabe si el principio activo de <Marca de fantasía> pasa a la leche materna tras su aplicación cutánea. No aplique <Marca de fantasía> en los senos durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

<Marca de fantasía> carece de efectos conocidos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Si usted presenta un eccema extenso, antes de recibir una vacuna, advierta a su médico de que está usando <Marca de fantasía>, ya que puede tener que interrumpir el tratamiento con el mismo.

<Marca de fantasía> no debe utilizarse junto con tratamientos con luz ultravioleta (p.ej. UVA, PUVA, UVB) o medicamentos inmunosupresores sistémicos (p.ej. azatioprina o ciclosporina).

Es improbable que se produzcan interacciones con otros medicamentos que usted esté tomando.

3. CÓMO APLICAR <MARCA DE FANTASÍA> CREMA

Siga exactamente las instrucciones de administración de <Marca de fantasía> de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

Puede usar <Marca de fantasía> en cualquier zona de la piel, incluso en la cabeza, el rostro, el cuello y los pliegues de la piel. Aplique la crema de la siguiente forma:

- Lave y seque sus manos.
- Abra el tubo (la primera vez que lo use deberá romper el sello con la punta insertada en el tapón).
- Ponga un poco de crema en un dedo.
- Aplique una capa fina de <Marca de fantasía> y cubra completamente la piel afectada.
- Aplique únicamente en las áreas afectadas con eccema.
- Friccione suavemente hasta que la crema desaparezca por completo.
- Vuelva a tapar el tubo.

La crema debe aplicarse dos veces al día, por ejemplo, una vez por la mañana y otra vez por la noche. Puede utilizar productos hidratantes (emolientes) junto con <Marca de fantasía>. Si utiliza productos hidratantes, deberán aplicarse inmediatamente después de utilizar <Marca de fantasía>.

No se bañe, duche o practique natación justo después de aplicar <Marca de fantasía>, ya que la crema podría desaparecer de las zonas en las que se ha aplicado.

Durante cuanto tiempo puede utilizar <Marca de fantasía>

El tratamiento a largo plazo debe ser intermitente y no debe ser continuo. Interrumpa el tratamiento con <Marca de fantasía> tan pronto como desaparezcan los signos del eccema.

Siga utilizando la crema durante el tiempo que su médico le indique.

Interrumpa el tratamiento y consulte a su médico, si después de 6 semanas de tratamiento no observa mejoría, o si se produce un empeoramiento de la enfermedad.

En los tratamientos a largo plazo del eccema, comience a utilizar <Marca de fantasía> en cuanto aparezcan los primeros signos y síntomas (enrojecimiento y picor) para evitar que los síntomas deriven en un brote grave. Si los signos y síntomas vuelven a producirse, deberá reanudar el tratamiento.

Si usted usa más <Marca de fantasía> del que debiera

Si aplica más crema de lo que necesita sobre su piel, solo quítela.

Si olvidó usar <Marca de fantasía>

Si alguna vez se olvida de utilizar la crema, aplíquela lo más pronto posible y luego prosiga con la pauta habitual.

Si ingiere <Marca de fantasía> por accidente

Si usted o cualquier otra persona ingiere <Marca de fantasía> por accidente, informe a su médico inmediatamente.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes de <Marca de fantasía> son reacciones (p.ej. malestar) en el lugar de aplicación. Estas reacciones son generalmente leves o moderadas, pasajeras y ocurren al inicio del tratamiento.

Los efectos adversos muy frecuentes, que afectan a 1 o más por cada 10 pacientes, incluyen:
Sensación de calor y/o quemazón en la zona de aplicación.

Los efectos adversos frecuentes, que afectan entre 1 por cada 10 y 1 por cada 100 pacientes, incluyen:
Irritación, picor y enrojecimiento de la piel en el lugar de aplicación. Infecciones cutáneas (p.ej. foliculitis).

Los efectos adversos poco frecuentes, que afectan entre 1 por cada 100 y 1 por cada 1000 pacientes, incluyen:
Infecciones cutáneas tales como impétigo (infección bacteriana de la piel), herpes simple (herpes labial), herpes zoster, dermatitis por herpes simple (eccema herpético), molusco contagioso (infección vírica de la piel), verrugas y forúnculos. Reacciones en el lugar de aplicación tales como erupción, dolor, sensación de pinchazo, ligera descamación de la piel, sequedad, hinchazón y empeoramiento de los síntomas del eccema.

Los efectos adversos raros, que afectan entre 1 por cada 1000 y 1 por cada 10.000 pacientes, incluyen:
Enrojecimiento de la piel, erupción cutánea, quemazón, picor o hinchazón, poco después de la ingesta de alcohol. Reacciones alérgicas cutáneas (p.ej. hinchazón, picor o enrojecimiento).

En raras ocasiones se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas y cáncer de piel en pacientes tratados con <Marca de fantasía>. Sin embargo, en base a la evidencia disponible hasta el momento, no se ha confirmado ni rechazado una relación con el tratamiento con <Marca de fantasía> Crema.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE <MARCA DE FANTASÍA> CREMA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar en el envase original.

Mantener el tubo perfectamente cerrado.

No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el embalaje y el tubo.

Una vez abierto el tubo, su contenido debe utilizarse en un plazo de 12 meses. Podría ser útil escribir la fecha en que usted abre el tubo, en el espacio previsto en el embalaje.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Consulte a su médico o farmacéutico, en caso de duda o de precisar información adicional sobre su medicamento.

Fecha de la última revisión:
<Marca de fantasía> crema:

¿Qué contiene <Marca de fantasía> Crema?

El principio activo de <Marca de fantasía> crema es pimecrolimus.

Los demás componentes de <Marca de fantasía> crema son: triglicéridos de cadena media, alcohol oleílico, propilenglicol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, monoglicéridos y diglicéridos, cetostearyl sulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido cítrico anhidro, hidróxido de sodio, agua purificada.

Aspecto de <Marca de fantasía> y contenido del envase

[Para completar a nivel nacional]

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

[Para completar a nivel nacional]

<Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:>

<{Nombre del estado miembro}> <{Denominación del medicamento}>

<{Nombre del estado miembro}> <{Denominación del medicamento}>

<[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]>

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización cumplan las siguientes condiciones:

1. Plan de comunicación

Los TAC deberán poner en marcha un plan exhaustivo de comunicación no promocional dirigido tanto a médicos como a pacientes para insistir en el uso correcto de pimecrolimus para las indicaciones aprobadas, explicar cuándo debe comenzar y finalizar el tratamiento y cómo administrar la crema dependiendo de la extensión de la enfermedad, y seguir desincentivando su uso para otras indicaciones distintas a las aprobadas (en cuanto a grupos de edad y grupos de alto riesgo no aprobados).

Los TAC deberán proporcionar al Estado miembro de referencia (EMR), como parte de su Plan de Gestión del Riesgo, las copias definitivas de los materiales educativos dirigidos a facultativos y pacientes antes de su distribución.

Deberá enviarse una carta a los profesionales sanitarios pertinentes el 3 de abril de 2006.

2. Estudio del linfoma

Los TAC deberán repetir el estudio del linfoma en 2009 y enviar los resultados al EMR.

3. Estudio de Registro (C2311)

Los TAC deberán enviar actualizaciones semestrales al EMR sobre el estudio prospectivo y observacional de una cohorte durante 10 años para evaluar el riesgo de cáncer sistémico en pacientes pediátricos.

4. Estudio C2308

Los TAC deberán repetir el análisis de los datos de este estudio de casos y controles para estimar el riesgo de cáncer de piel distinto al melanoma. Los plazos dependerán del alcance del segundo análisis, algo que se decidirá conjuntamente con el EMR.

5. Estudios farmacológicos/mecanísticos

Los TAC deberán facilitar los resultados de todos los estudios mecanísticos planificados, como parte del Plan de Gestión del Riesgo. Tras examinar estos resultados, se reconsiderará la necesidad de otros estudios con el EMR.

6. CVSD independiente

Los TAC crearán un Comité de Vigilancia de la Seguridad de los Datos (CVSD) para evaluar la seguridad del pimecrolimus cada 6 meses basándose en toda la información disponible sobre seguridad obtenida en ensayos clínicos, farmacoepidemiología y vigilancia posterior a la comercialización. El CVSD estará formado por médicos independientes con conocimientos especializados en Dermatología, Medicina Pediátrica, Inmunología, Epidemiología y Oncología. El comité se reunirá dos veces al año y examinará todos los datos de ensayos clínicos, farmacoepidemiología y seguridad posterior a la comercialización obtenidos con pimecrolimus. El CVSD emitirá un informe de experto cada 6 meses que se distribuirá a todas las autoridades nacionales competentes en la UE y se adjuntará al IPAS. El primer informe se publicará en 2007 y este requisito se reevaluará periódicamente.

7. Positividad para VIH, HTLV-1 en linfomas de células T y EVB en linfomas de células B

Los TAC deberán facilitar, si lo conocen, el estado inmunológico y los datos serológicos cuando comuniquen tumores individuales a las autoridades competentes y en los IPAS periódicos.

8. IPAS

Los TAC deberán seguir presentando IPAS cada seis meses. Este requisito se reevaluará periódicamente.

Los casos de tumores y herpes zoster se mantendrán bajo vigilancia y se facilitarán actualizaciones periódicas en el IPAS.

9. Plan de Gestión del Riesgo

De conformidad con la directriz sobre los sistemas de gestión del riesgo para medicamentos de uso humano (EMA/CHMP/96268/2005), los TAC deberán presentar un Plan de Gestión del Riesgo completo al EMR.

10. Uso de pimecrolimus en la UE frente a EE.UU.

Los TAC deberán explicar las diferencias aparentes en el uso de pimecrolimus entre la UE y EE.UU.

11. Evaluación del uso para indicaciones no aprobadas en pacientes sin DA

Los TAC deberán evaluar el uso de Elidel en pacientes sin DA y comunicar sus resultados una vez al año. Esta evaluación deberá abarcar *todos* los grupos de edad, incluidos los niños menores de 2 años.

12. Evaluación del uso para indicaciones no aprobadas en pacientes con DA y menores de 2 años

Los TAC deberán evaluar el uso de pimecrolimus para indicaciones no aprobadas en pacientes menores de 2 años.