

LISA I

**RAVIMI(TE) NIMETUSTE, RAVIMVORMI(DE), TUGEVUS(T)E,
MANUSTAMISVIISI(DE), MÜÜGILOA HOIDJA(TE) LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Austria	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Austria	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Elidel 1%	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Belgia	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Isaplic 1%	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Tšehhi	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Tšehhi	Elidel 1% Krém	1%	Kreem	Kutaanne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Küpros	Elidel cream 1%	1%	Kreem 15 g	Kutaanne
Küpros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Küpros	Elidel cream 1%	1%	Kreem 30 g	Kutaanne

Taani	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Taani	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Taani	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Taani	Aregen	1%	Kreem	Kutaanne
Taani	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Taani	Velov	1%	Kreem	Kutaanne
Eesti	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Soome	Elidel	1% kreem	Kreem	Kutaanne
Soome	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Soome	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Prantsusmaa	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Prantsusmaa	Elidel	1%	Kreem 15 g	Kutaanne
Prantsusmaa	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Prantsusmaa	Elidel	1%	Kreem 30 g	Kutaanne
Prantsusmaa	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Prantsusmaa	Elidel	1%	Kreem 60 g	Kutaanne

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

Island	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Taani	Elidel cream 1%	1%	Kreem	Kutaanne
Itaalia	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itaalia	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Itaalia	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itaalia	Ombex	1%	Kreem	Kutaanne
Läti	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Soome	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Leedu	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Soome	Elidel	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Luksemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ühendkuningriik	Elidel	1% w/w	Kreem	Kutaanne

Norra	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norra	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Poola	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Elidel	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Portugal	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Slovakkia	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tšehhi	Elidel 1%	10mg/g (1%)	Kreem	Kutaanne
Sloveenia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksamaa	Elidel	1%	Kreem	Kutaanne
Hispaania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hispaania	Elidel 1 % cream	1 %	Kreem	Kutaanne

Hispaania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hispaania	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Kreem	Kutaanne
Hispaania	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Hispaania	Rizan 1 % cream	1 %	Kreem	Kutaanne
Rootsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Rootsi	Elidel	1% kreem	Kreem	Kutaanne
Holland	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Holland	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg/g	Kreem	Kutaanne
Ühendkuningriik	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ühendkuningriik	Elidel 1% Cream	1% w/w	Kreem	Kutaanne

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

PIMEKROLIIMUST SISALDAVATE RAVIMITE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE (vt I lisa)

Pimekroliimus on kaltsineuriini inhibiitor, mis on heaks kiidetud 1% kontsentratsiooniga kreemina. Pimekroliimus kiideti esmalt heaks kasutamiseks 2aastastel ja vanematel patsientidel, kes põevad kergelt kuni mõõdukat atoopilist dermatiiti, tunnuste ja sümptomite lühiajaliseks raviks ja vahelduvaks pikaajaliseks punetavate alade progressiooni vältivaks raviks.

Taani palus inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteel anda oma hinnang pimekroliimuse kasulikkuse/riski profiilile, arvestades tõhususe ja ohutuse küsimusi seoses võimaliku vähiriskiga. Selle palve alusel vaatas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee läbi tõhususe andmed ja kättesaadavad andmed kõnealuse ohutusküsimuse kohta, sealhulgas müügiloa väljastamise järgsed teated ning mittekliiniliste, kliiniliste ja epidemioloogiliste uuringute andmed.

Tõhususe poolest ei ole pimekroliimus nii efektiivne kui atoopilise dermatiidi esmane ravi (paikse toimega kortikosteroidid). Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas seetõttu kehtestada näidustuste piirangu patsientide suhtes, kellel ravi paikse toimega kortikosteroididega ei ole kas soovitatav või võimalik. Siia võib kuuluda paikse toimega kortikosteroidide talumatus, paikse toimega kortikosteroidide toime puudus ning kasutamine näo- ja kaelapiirkonnas, kus pikaajaline vahelduv ravi paikse toimega kortikosteroididega ei pruugi olla sobiv.

Kaltsineuriini inhibiitoreid süsteemselt kasutanud ja siirdamise läbi teinud patsientide pikaajalist süsteemset kokkupuudet tugeva immunosupressiooniga on seostatud lümfoomi ja pahaloomuliste nahakasvajate tekke riski suurenemisega. Pimekroliimuse paiksel kasutamisel on süsteemne kokkupuude vähene. Siiski ei või välistada paikset immunosupressiivset toimet nahale.

Ravimi kliinilise arendamise ajal ning pärast müügiloa väljastamist on teatatud pahaloomuliste kasvaja (sealhulgas naha T-rakuline lümfoom ja nahavähk) juhtudest, mida seostatakse pimekroliimuse paikse kasutamisega. Kirjeldataud pahaloomulised kasvaja olid oma päritolu ja tekkekoha osas väga erinevad. Pimekroliimuse kreemiga kokkupuute kestus enne pahaloomulise kasvaja diagnoosimist oli kõikidel juhtudel samuti erinev ja selle põhjal ei olnud võimalik leida mingit konkreetset suundumust. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nõustus, et need pahaloomulised nahakasvaja võivad olla atoopilise dermatiidi nähtudega sarnased ja nende diagnoosimine võib olla keeruline. Pärast olemasolevate andmete läbivaatamist otsustas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee siiski, et ei saa välistada võimalikku seost pimekroliimuse kasutamisega.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus ka kliinilistest ja epidemioloogilistest uuringutest saadud andmeid. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et praeguses etapis ei ole esitatud epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal võimalik teha järeldusi pahaloomuliste kasvaja potentsiaalse riski kohta. Need andmed ei ole veenvad ja uuringutes on nõrku kohti, mis piiravad nende tulemuste tõlgendamist. Peamisteks põhjusteks on liiga lühike kokkupuuteaeg ja jälgimisperiood ning metodoloogilised vead. Uuringukava tuleb muuta ja vaja on rohkem aega, et pimekroliimust saaks kasutada rohkem inimesi, keda siis on piisavalt pika aja jooksul võimalik jälgida.

Seni olemasolevate andmete põhjal järeldas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et pimekroliimuse pikaajaline ohutus on vaja veel välja selgitada. Müügiloa hoidja on juba käivitanud ohutuse jälgimise plaani, sh pediaatriliste patsientide registri, mille abil täiendavalt hinnata pimekroliimuse pikaajalist ohutust.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee väljendas muret ka paikse toimega pimekroliimuse kasutamise pärast alla 2aastastel lastel (ei ole heaks kiidetud), kui immuunsüsteem on alles kujunemisjärgus. Seetõttu nõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et müügiloa hoidja peab võtma asjakohased meetmed tagamaks, et Elideli selles vanuserühmas ei kasutata.

Komitee otsustas ka, et ravimiinfosse tuleb lisada hoiatused seoses pahaloomuliste kasvajate võimaliku ohuga ning et ravimiinfo peab kajastama ravimi kasutamist teise valiku preparaadina.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

Arvestades järgmist:

- Komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ (muudetud kujul) artikli 31 alusel paikselt kasutatavat pimekroliimust sisaldavate ravimite kohta tehtud esildist.
- Komitee otsustas, et pimekroliimuse kreem on kerge kuni mõõduka atoopilise dermatiidi raviks tõhus, kuid inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas siiski, et ravim on näidustatud ainult nende patsientide puhul, kellel ravi paikse toimega kortikosteroididega ei ole kas soovitatav või võimalik.
- Komitee võttis teadmiseks, et on teatatud pahaloomuliste kasvajate (sealhulgas nahavähk ja lümfoom) juhtudest pimekroliimuse kreemi kasutatavatel patsientidel. Olemasolevate andmete põhjal (sealhulgas prekliinilised, kliinilised ja epidemioloogilised andmed) järeldas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et ei või välistada võimalikku seost pimekroliimuse kasutamisega ning seepärast on aktsepteeritava pikaajalise ohutusprofiili tagamiseks vaja täiendavaid andmeid.
- Selle tõttu otsustas komitee, et pimekroliimuse kreemi sisaldavate ravimite kasulikkuse/riski tasakaal on soodus, kui ravimit kasutatakse “üle 2aastastel patsientidel kerge kuni mõõduka atoopilise dermatiidi raviks, kui ravi paikse toimega kortikosteroididega ei ole kas soovitatav või võimalik. Selle hulka võib kuuluda paikse toimega kortikosteroidide talumatus, paikse toimega kortikosteroidide toime puudumine ning kasutamine näo- ja kaelapiirkonnas, kus pikaajaline vahelduv ravi paikse toimega kortikosteroididega ei pruugi olla sobiv”. Lisaks otsustas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavatesse punktidesse tuleb lisada järgmine teave:
 - ravi pimekroliimuse kreemiga võib määrata vaid atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemustega arst;
 - ravi peab olema vahelduv, mitte pidev;
 - märkus, milles rõhutatakse, et pimekroliimust ei tohi kanda nahamuutustele, mida peetakse potentsiaalselt pahaloomuliseks või vähieelseks;
 - pimekroliimuse kreemi ei tohi kasutada nõrgestatud immuunsusega täiskasvanutel ega lastel;
 - märkus selle kohta, et pimekroliimuse kreemi ei tohi kasutada alla 2aastastel lastel;
 - märkus, milles kajastatakse müügiloa väljastamise järel teatatud pahaloomuliste kasvajate juhtusid.

Seetõttu soovib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee säilitada müügiluba I lisas viidatud ravimite puhul, mille ravimi omaduste kokkuvõtte ning pakendi infolehe vastavates punktides on tehtud III lisas kirjeldatud muudatused.

LISA III

Märkus: Käesolev Lisa III (Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC), pakendi märgistus ja pakendi infoleht) moodustas vastavalt artiklile 31 pimekroliimust sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst oli sel ajal kehtiv.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel Lisa III. Seega ei pruugi käesolev Lisa III tingimata kajastada praegust teksti.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus}

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 g kreemi sisaldab 10 mg pimekroliimust.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kreem.

Valkjas ja homogeenne.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge või keskmise raskusega atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks patsientidel vanuses 2 eluaastat ja vanemad, kui ravi paiksel kasutatavate kortikosteroididega ei ole soovitatav või võimalik. Nendeks juhtudeks võivad olla:

- Kortikosteroidide talumatus.
- Kortikosteroidide ebapiisav efektiivsus.
- Kasutamine näo ja kaelapiirkonnas, kus kortikosteroidsalvide pikaajaline vaheaegadega kasutamine ei ole soovitatav.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi {Väljamõeldud nimetus} kreemiga võib alustada vaid arst, kellel on atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemused.

{Väljamõeldud nimetus} kasutatakse atoopilise ekseemi nähtude ja sümptomite lühiaegseks raviks ja pikaajaseks vaheaegadega kasutades haiguse ägenemise ennetamiseks.

{Väljamõeldud nimetus} ravi tuleb alustada atoopilise dermatiidi esmaste nähtude ja sümptomite ilmnemisel. {Väljamõeldud nimetus} kantakse vaid atoopilise dermatiidi nähtudega nahapinnale. Pärast sümptomite taandumist peab patsient või hooldaja lõpetama {Väljamõeldud nimetus} kasutamise. Ravi peab olema vaheaegadega, lühiaegne ja ei tohi olla pidev. {Väljamõeldud nimetus} määratakse kahjustunud nahapinnale õhukese kihina kaks korda päevas.

Kliinilistest uuringutest on andmeid {Väljamõeldud nimetus} kreemi vaheaegadega kasutamisest kuni 12 kuu jooksul.

Kui pärast 6-nädalast ravi ei ole toimunud seisundi paranemist või atoopiline dermatiit ägeneb, tuleb ravi {Väljamõeldud nimetus} lõpetada. Atoopilise dermatiidi diagnoosi tuleb täpsustada ja kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi.

Täiskasvanud

{Väljamõeldud nimetus} kreem kantakse kahjustatud nahapiirkondadele õhukese kihina 2 korda ööpäevas kergelt hõõrudes kuni kreemi täieliku imendumiseni. {Väljamõeldud nimetus} kreemi tuleb kasutada kuni kahjustatud nahapiirkondade täieliku paranemiseni ning siis ravi lõpetada.

{Väljamõeldud nimetus} kreemi võib kasutada kõikidel nahapiirkondadel, sealhulgas näol ja peanahal, kaelal ja nahavoltides, mitte aga limaskestadel. {Väljamõeldud nimetus} kreemi ei tohi manustada oklusioonina (vt lõik 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Atoopilise dermatiidi (ekseemi) pikaajalises ravis alustatakse {Väljamõeldud nimetus} kreemi kasutamist esimeste haigussümptomite ilmnemisel, et ennetada haiguse ägenemist. Kreemi kasutatakse kaks korda ööpäevas.

Nahka pehmendavaid nahahooldusvahendeid võib kasutada kohe pärast {Väljamõeldud nimetus} kreemi nahale kandmist.

Lapsed

{Väljamõeldud nimetus} kasutamine alla 2-aastaste laste raviks ei ole soovitatav kuni täiendavate kliiniliste andmete selgumiseni.

Ravimi annustamine lastele (2...11 aastat) ja teismelistele (12...17 aastat) ei erine ravimi annustamisest täiskasvanutele.

Eakad

Atoopiline dermatiit (ekseem) esineb üle 65-aastastel harva. {Väljamõeldud nimetus} kliinilistes uuringutes ei osalenud piisaval arvil üle 65-aastaseid patsiente, et oleks olnud võimalik hinnata ravimi toime erinevust eakatel võrreldes nooremate patsientidega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus pimekroliimuse, teiste makrolaktaamide või abiainetes suhtes. Abiained vt lõik 6.1.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

{Väljamõeldud nimetus} ei tohi kasutada kongenitaalse või omandatud immuunpuudulikkusega patsientidel ning patsientidel, kes kasutavad immunosupressiooni põhjustavaid ravimeid.

Kaugtulemus naha lokaalsele immuunvastusele ja naha pahaloomuliste kasvaja esinemissagedusele ei ole teada. {Väljamõeldud nimetus} ei tohi kasutada potentsiaalselt maliigsete või pre-maliigsete nahakahjustuste korral.

{Väljamõeldud nimetus} kreemi ei tohi kanda ägedatest naha viirusinfektsioonidest (*Herpes simplex*, tuulerõuged) kahjustatud nahapiirkondadele.

Puuduvad andmed {Väljamõeldud nimetus} efektiivsuse ja ohutuse kohta infektsiooniga kulgeva atoopilise dermatiidi ravis. Enne ravi alustamist {Väljamõeldud nimetus} on soovitatav infektsioosete nahanähtude eelnev ravi.

Atoopilist dermatiiti põdevatel patsientidel võib sagedamini esineda naha pindmisi infektsioone, sh *eczema herpeticum* (Kaposi varitselliformne lööve). Ravi {Väljamõeldud nimetus} võib suurendada naha *Herpes simplex* viirusinfektsiooni või *eczema herpeticum* (millele on iseloomulik villiliste ja erosiivsete lööbeelementide kiire levik) riski. Kui nahal esineb *Herpes simplex*-viirusest põhjustatud löövet, tuleb ravi {Väljamõeldud nimetus} selles nahapiirkonnas katkestada kuni viirusinfektsiooni täieliku paranemiseni.

Raske atoopilise dermatiidi korral võib bakteriaalsete infektsioonide (impetiigo) esinemise risk {Väljamõeldud nimetus} ravi ajal suurened.

{Väljamõeldud nimetus} kreem võib põhjustada kergeid ja mööduvaid paikseid naha ärritusnähte, näiteks kergelt sooja- ja/või kõrvetustunnet. Ägeda nahareaktsiooni tekkimisel manustamiskohal tuleb kaaluda ravi jätkamise seotud võimaliku riski ja kasu suhet.

Vältida tuleb {Väljamõeldud nimetus} sattumist silma või limaskestadele. Kreemi sattumisel silma või limaskestadele tuleb see hoolikalt eemaldada ja/või loputada veega.

Patsientidele tuleb soovitada kasutada abinõusid kaitseks päikesekiirguse eest: vähendada päikese käes viibimise aega, kasutada päikesekaitsefaktoriga nahahooldusvahendeid ja kanda vastavat riietust (vt lõik 4.5 „Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed”).

{Väljamõeldud nimetus} kreem sisaldab abiainetena tsetüülalkoholi ja stearüülalkoholi, mis võivad põhjustada paikset nahareaktsiooni manustamiskohal. {Väljamõeldud nimetus} sisaldab ka propüleenglükooli, mis võib põhjustada nahaärritust.

{Väljamõeldud nimetus} toimeaineks on kaltsineuriini inhibiitor pimekroliimus. Siirdatud organiga patsientidel on immunosupressiooni saavutamiseks kaltsineuriini inhibiitorite süsteemsel manustamisel esinevat kestvat süsteemset ekspositsiooni seostatud lümfoomide ja naha pahaloomuliste kasvaja suurenenud riskiga.

Pimekroliimus kreemi kasutanud patsientidel on teatatud pahaloomuliste kasvaja juhtude, sealhulgas naha ja muud lümfoomid, esinemisest (vt lõik 4.8). Siiski ei ole {Väljamõeldud nimetus} ravitud atoopilise dermatiidi patsientidel leitud pimekroliimuse arvestatavat süsteemset taset.

Suurenenud süsteemse ekspositsiooni riskiga populatsioon.

{Väljamõeldud nimetus} kasutamist ei ole uuritud Netherton'i sündroomiga patsientidel. Seoses pimekroliimuse süsteemse imendumise võimaliku suurenemisega ei soovitata {Väljamõeldud nimetus} kasutada Netherton'i sündroomiga patsientidel.

{Väljamõeldud nimetus} ohutus ei ole kindlaks tehtud erütrodermiaga patsientidel, mistõttu ei ole ravimi kasutamine sellel patsientide populatsioonil soovitatav.

{Väljamõeldud nimetus} kasutamist oklusioonisidemega ei ole patsientidel uuritud. Kasutamine oklusioonisidemega ei ole soovitatav.

Tugevalt põletikulise ja/või kahjustatud nahaga patsientidel võib süsteemne kontsentratsioon olla kõrgem.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

{Väljamõeldud nimetus} kreemi võimalikke koostoimeid teiste ravimitega ei ole põhjalikult uuritud. Pimekroliimus metaboliseeritakse CYP 450 3A4 poolt. Kuna ravimi süsteemne imendumine on minimaalne, on {Väljamõeldud nimetus} kreemi ja süsteemsel manustatavate ravimite koostoime vähetõenäoline (vt lõik 5.2 „Farmakokineetilised omadused“).

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, võib {Väljamõeldud nimetus} kasutada samaaegselt antibiootikumide, antihistamiinide ja kortikosteroididega (nii suukaudselt, nasaalselt kui ka inhaleeritavalt manustatavad).

Võimalik koostoime vaktsineerimisel on ebatõenäoline, sest ravimi süsteemne imendumine on minimaalne. Vaatamata sellele on raske atoopilise dermatiidiga patsientidel soovitatav vaktsineerimine läbi viia ravi vaheaegadel.

Puuduvad andmed {Väljamõeldud nimetus} kasutamise kohta samaaegselt atoopilise dermatiidi ravis kasutatavate immunosupressiivsete ravimeetoditega (UVB, UVA, PUVA, asatiopriin ja tsüklosporiin-A).

Loomkatsetes ei ole leitud {Väljamõeldud nimetus} fotokartsinogeenset toimet (vt lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“). Kuna puuduvad samalaadsed uuringud inimestel, siis on

{Väljamõeldud nimetus} ravi ajal soovitatav hoiduda naha ekspositsioonist intensiivsele ultraviolettkiirgusele (solaarium, PUVA, UVA, UVB).

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmeid {Väljamõeldud nimetus} kasutamisest raseduse ajal ei ole piisavalt. {Väljamõeldud nimetus} manustamisel nahale ei täheldatud loomkatsetes otsest või kaudset kahjulikku mõju loote arengule. Suukaudsel manustamisel täheldati loomkatsetes (vt lõik 5.3 „Prekliinilised ohutusandmed“) kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Arvestades pimekroliimuse minimaalset süsteemset imendumist (vt lõik 5.2 „Farmakokineetilised omadused“) on potentsiaalne risk minimaalne. Siiski pole soovitatav raseduse ajal {Väljamõeldud nimetus} kasutada.

Imetamine

Loomkatseid, mis käsitleksid ravimi eritumist rinnapiima {Väljamõeldud nimetus} paikse manustamise korral, ei ole läbi viidud ning {Väljamõeldud nimetus} kasutamist rinnaga toitvatel patsientidel pole uuritud. Pole teada, kas pimekroliimus eritub rinnapiima ravimi paikselt manustamisel.

Arvestades pimekroliimuse minimaalset süsteemset imendumist paikselt manustamisel (vt lõik 5.2 „Farmakokineetilised omadused“) on potentsiaalne risk minimaalne. {Väljamõeldud nimetus} määramisel imetavatele emadele peab olema ettevaatlik.

Kui {Väljamõeldud nimetus} siiski kasutatakse imetamise ajal, ei tohi {Väljamõeldud nimetus} kasutada rindade piirkonnas, et vältida ravimi juhuslikku sattumist imiku suhu.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolevalt ei mõjuta {Väljamõeldud nimetus} kasutamine reaktsioonikiirust autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Sagedasema kõrvaltoimena esines paikseid nahareaktsioone manustamiskohal, mida täheldati 19%-l {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsientidest ja 16%-l kontrollgrupi patsientidest. Paiksed nahareaktsioonid esinesid enamasti ravi alguses, need olid kerged või mõõdukad ning ajutise iseloomuga.

Nahareaktsioonide esinemissagedust hinnati järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100, <1/10), aeg-ajalt (>1/1000, <1/100), harv (>1/10 000, <1/1000), väga harv (<1/10 000, sealhulgas üksikjuhud).

- Väga sage: põletustunne manustamiskohal.
- Sage: nahareaktsioon manustamiskohal (ärritus, sügelus, erüteem), nahainfektsioon (follikuliiit).
- Aeg-ajalt: furunkel, impetiigo, Herpes simplex, Herpes zoster, eczema herpeticum, Molluscum contagiosum, naha papilloom, manustamiskoha lööve, valulikkus, paresteesia, ketendamine, kuivus, turse ja atoopilise dermatiidi süvenemine.
- Harv: alkoholi talumatus (enamikul juhtudest ilmes lühikese aja jooksul pärast alkohoolse joogi tarvitamist õhetus, lööve, põletustunne, sügelemine või turse), allergilised nahareaktsioonid (dermatiit, urtikaaria).

Turustamisjärgne kogemus: teatatud on maliigsusest, sealhulgas naha ja muud lümfoomid ning nahakasvajad patsientidel, kes on kasutanud pimekroliimus kreemi. Siiski ei ole selle põhjuslikku seost kindlaks tehtud.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated {Väljamõeldud nimetus} kreemi üleannustamise kohta.

Ravimi allaneelamise juhte pole registreeritud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Teised dermatoloogias kasutatavad ained, ATC kood: D11AX15

Mittekliiniline farmakoloogia

Pimekroliimus on lipofiilne põletikuvastane askomütsiinmakrolaktaami derivaat ning põletikueelsete põletikumediaatorite tsütokiinide produktsiooni ja vabanemise rakuselektiivne inhibiitor.

Pimekroliimus seostub kergesti makrofiliin-12-ga ja inhibeerib kaltsiumsoõltuva fosfataas kaltsineuriini. Selle tulemusena blokeeritakse tsütokiinide süntees T-lümfotsüütides.

Loomkatsetes on ilmnunud pimekroliimuse tugev põletikuvastane toime nahapõletike ravis lokaalsel ja süsteemsel manustamisel. Loomuuringud allergilise kontaktdermatiidiga sigadel on näidanud, et paiksetl manustatud pimekroliimus omab sama tõhusat toimet kui tugevatoimelised kortikosteroidid. Erinevalt kortikosteroididest ei põhjustanud pimekroliimus sigadel naha atroofiat ega mõjutanud närilistel naha Langerhansi rakke.

Pimekroliimuse manustamine ei takistanud primaarse immuunvastuse teket ega mõjutanud näriliste lümfisõõlmi atoopilise dermatiidi esinemisel. Paiksetl manustatud pimekroliimus imendub nahas sama hästi kui kortikosteroidid, kuid erinevalt viimastest ei tungi pimekroliimus enamasti läbi naha, mistõõttu selle süsteemne imendumine on väga madal.

Seega on pimekroliimusel nahaselektiivsed farmakoloogilised omadused, mis erinevad kortikosteroidide omadustest.

Kliinilised uuringud

Kliinilistes II ja III faasi uuringutes on uuritud {Väljamõeldud nimetus} efektiivsust ja ohutust rohkem kui 2000 patsiendil, sh üle 3-kuulistel imikutel, lastel, teismelistel ja täiskasvanutel. Rohkem kui 1500 patsienti raviti {Väljamõeldud nimetus} ja üle 500 patsienti kontrollgrupis raviti platseeboga ja/või paiksete kortikosteroididega.

Lühiaegne kasutamine

Lapsed ja teismelised: viidi läbi kaks 6-nädalast kontrollgrupiga kliinilist uuringut, milles osales kokku 403 last vanuses 2...17 eluaastat. Patsiente raviti {Väljamõeldud nimetus} kaks korda ööpäevas. Alljärgnevas tabelis on esitatud nende uuringute koondtulemused.

Väikelapsed: sarnases uuringus uuriti 6 nädala vältel 186 väikelast vanuses 3...23 kuud.

Nende kuuenädalaste uuringute tulemused olid järgmised:

Tulemusväljund:	Kriteeriumid	Lapsed ja teismelised			Väikelapsed		
		{Väljamõeldud nimetus} 1% (n=267)	Kontrollgrupp (n=136)	p-väärtus	{Väljamõeldud nimetus} 1% (n=123)	Kontrollgrupp (n=63)	p-väärtus
IGA*:	Täielik või peaaegu täielik paranemine ¹	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	< 0,001
IGA*	Paranemine ²	59,9%	33%	ei määratud	68%	40%	ei ole määratud
Sügelus:	Puudub või on vähene	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	< 0,001
EASI**:	Üldine (keskmine muutuse %) ³	- 43,6	- 0,7	< 0,001	- 61,8	+ 7,35	< 0,001
EASI°:	Pea/kael (keskmine muutuse %) ³	- 61,1	+ 0,6	< 0,001	- 74,0	+ 31,48	< 0,001

* (ingl k *Investigators Global Assessment*) uuringu läbiviija üldine hinnang
** (ingl k *Eczema Area Severity Index*): keskmine muutuse % kliinilises sümptomatoloogias (erüteem, infiltratsioon, ekskoriatsioon, lihhenisatsioon) ja nahapinna haaratus
¹: p-väärtus (CMH testil põhinev)
² Paranemine uurija hinnangul võrreldes uuringu algusega
³: p-väärtus EASI ANCOVA mudeli põhjal uuringu 43. päeval

Oluline sügelemise vähenemine oli märgatav esimese nädala jooksul 44% lastel ja teismelistel ning 70% väikelastel.

Täiskasvanud: {Väljamõeldud nimetus} efektiivsus oli täiskasvanute mõõduka ja raske astme atoopilise dermatiidi lühiajalises ravis (3 nädalat) väiksem kui 0,1% beetametasoon-17-valeriaadil.

Pikaajaline ravi

Kahes topeltpimeuuringus manustati {Väljamõeldud nimetus} paikset atoopilise dermatiidi pikaajaliseks raviks esmase baasravimina 713 lapsele ja teismelisele vanuses 2...17 aastat ning 251 väikelapsele vanuses 3...23 kuud.

{Väljamõeldud nimetus} kasutati sügelemise ja punetuse ilmnemisel atoopilise dermatiidi ägenemise ennetamiseks. Kui raske atoopilise dermatiidi sümptomid ei taandunud {Väljamõeldud nimetus}, jätkati ravi keskmise tugevusega paiksete kortikosteroididega. Kui atoopilise dermatiidi ägenemise puhul alustati ravi kortikosteroididega, siis katkestati {Väljamõeldud nimetus} manustamine. Topeltpimekatse huvides manustasid kontrollgrupi patsiendid platseebot ({Väljamõeldud nimetus} baaskreemi).

Mõlemas uuringus täheldati {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsientidel oluliselt vähem atoopilise dermatiidi ägenemisi ($p < 0,001$). {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsientidel oli paranemine efektiivsem ka kõikide sekundaarsete efektiivsusnäitajate osas (ekseemi leviku ja raskusastme indeks, uuringu läbiviija hinnang paranemisele, patsiendi hinnang paranemisele). {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsientidel taandus nahasügelus nädala jooksul. {Väljamõeldud nimetus} ravitute hulgas oli kontrollgrupiga võrreldes statistiliselt oluliselt enam neid, kellel ei olnud tekkinud haiguse kliinilist ägenemist pärast 6-kuulist ravi (vastavalt 61% {Väljamõeldud nimetus} ravitud last vs 34% kontrollgrupi last ning 70% {Väljamõeldud nimetus} ravitud väikelast vs 33% kontrollgrupi väikelast) ja pärast 12-kuulist ravi (vastavalt 51% {Väljamõeldud nimetus} ravitud last vs 28% kontrollgrupi last ning 57% {Väljamõeldud nimetus} ravitud väikelast vs 28% kontrollgrupi väikelast).

{Väljamõeldud nimetus} ravitute hulgas oli kontrollgrupiga võrreldes statistiliselt oluliselt enam neid, kes ei vajanud kortikosteroidide esimese 12 kuu jooksul (vastavalt 57% {Väljamõeldud nimetus} ravitud last vs 32% kontrollgrupi last ning 64% {Väljamõeldud nimetus} ravitud väikelast vs 35% kontrollgrupi väikelast). {Väljamõeldud nimetus} oli püsivalt efektiivne kogu uuringuperioodi vältel.

Sarnase ülesehitusega randomiseeritud topeltpime kontrollgrupiga (baaskreem) 6-kuuline uuring hõlmas 192 keskmise ja raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsienti. Paikset kortikosteroidravi vajasisid 24-nädalase raviperioodi vältel {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsiendid $14,2 \pm 24,2\%$ -l ravipäevadest ja kontrollgrupi patsiendid $37,2 \pm 34,6\%$ -l ravipäevadest ($p < 0,001$). 50% {Väljamõeldud nimetus} ravitud patsientidel ja 24% kontrollgrupi patsientidel ei esinenud raviperioodil haiguse ägenemist.

Üheaastases topeltpimeuuringus keskmise ja raske astme atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientidel uuriti võrdlevalt {Väljamõeldud nimetus} ja 0,1% triamtsinoloonatsetoniidkreemi (manustati kehatüvele ja jäsemetele) ja 1% hüdrokortisoonatsetaati kreemi (manustati näole, kaelale ja nahavoltidesse) kombinatsiooni efektiivsust. Nii {Väljamõeldud nimetus} kui ka paiksete kortikosteroidide kasutamisel ei olnud piiranguid. Kontrollgrupi patsientidest pooled vajasisid kortikosteroidravi enam kui 95% raviperioodist. Selgus, et keskmise ja raske atoopilise dermatiidiga täiskasvanud patsientide pikaajalises ravis (52 nädalat) oli {Väljamõeldud nimetus} efektiivsus väiksem kui 0,1% triamtsinoloonatsetoniidi kreemi (manustati kehatüvele ja jäsemetele) ja 1% hüdrokortisoonatsetaadi kreemi kombinatsioon (manustati näole, kaelale ja nahavoltidesse).

Pikemaajalised kliinilised uuringud vältasid 1 aasta. Andmed üle 1 aasta vältava {Väljamõeldud nimetus} ravi kohta puuduvad.

{Väljamõeldud nimetus} manustamist sagedamini kui kaks korda ööpäevas ei ole uuritud.

Spetsiaalsed kliinilised uuringud

Talutavuse uuringutes ei ole ilmnenud {Väljamõeldud nimetus} kontaktsensibiliseerivat, fototoksilist või fotosensibiliseerivat toimet, samuti ei täheldatud kumulatiivseid ärritusnähte.

{Väljamõeldud nimetus} võimalikku naha atroofiat tekitavat toimet inimestel uuriti võrdlevalt keskmise- ja tugevatoimeliste paiksete kortikosteroididega (beetametasoon-17-valeriaat 0,1% kreem, triamtsinoloonatsetoniid 0,1% kreem) ja 16 terve vabatahtliku kontrollgrupi patsiendiga 4 nädala vältel. Mõlemad paiksed kortikosteroidid põhjustasid märgatavalt enam ehograafiliselt sedastatud naha atroofiat võrrelduna {Väljamõeldud nimetus} ja kontrollgrupi patsientidega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Andmed loomkatsetest

Minisigadele ühekordselt 22-tunnise semioklusioonina manustatud pimekroliimuse biosaadavus oli 0,03%. Ravimi aktiivsete metaboliitide (peamiselt pimekroliimus muutumatul kujul) hulk nahas manustamiskohal oli praktiliselt konstantne 0...10 päeva jooksul.

Andmed inimuuringutest

Imendumine täiskasvanutel

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 12 {Väljamõeldud nimetus} ravitud täiskasvanul, kellele manustati ravimit 2 korda ööpäevas 3 nädala vältel ning kellel esinesid atoopilise dermatiidi nahanähud 15...59%-l nahapinnast. 77,5%-l uuritutest oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml ning 99,8%-l alla 1 ng/ml. Kõrgeim registreeritud pimekroliimuse kontsentratsioon veres esines ühel patsiendil: 1,4 ng/ml.

40 täiskasvanud patsiendil, kellel uuringu alguses esinesid atoopilise dermatiidi nahanähud 14...62%-l nahapinnast ning kes manustasid {Väljamõeldud nimetus} 1 aasta jooksul, oli 98%-l pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon veres 0,8 ng/ml esines ainult 2 patsiendil 6. ravinädalal. 12 kuu jooksul ei esinenud ühelgi uuringus osalenud patsiendil ravimi kontsentratsiooni kõrgenemist veres raviperioodi vältel.

Kaheksal täiskasvanud, atoopilise dermatiidiga patsiendil, kellel oli võimalik mõõta süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi hulka (AUC), olid need väärtused 0...12 tunni jooksul 2,5...11,4 ng x tundi/ml.

Imendumine lastel

Pimekroliimuse süsteemset imendumist uuriti 58 lapsel vanuses 3 kuud kuni 14 aastat. Atoopilise dermatiidi nahahäud esinesid 10...92% nahapinnast. Uuritavad manustasid ravimit nahale 2 korda ööpäevas 3 nädala jooksul, neist 5 patsienti jätkasid ravimi kasutamist vastavalt vajadusele kuni 1 aasta jooksul.

Ravimi kontsentratsioon veres oli püsivalt madal ning seda ei mõjutanud nahalesioonide ulatus ega ravi kestus. Ravimi mõõdetavad kogused veres sarnanesid täiskasvanud patsientide vastavate näitajatega. Umbes 60% patsientidest oli pimekroliimuse kontsentratsioon veres alla 0,5 ng/ml ja 97% juhtudest jäi see alla 2 ng/ml. Kõrgeim pimekroliimuse kontsentratsioon veres registreeriti kahel lapsel vanuses 8 kuud kuni 14 aastat: 2,0 ng/ml.

Väikelastel (vanuses 3...23 kuud) registreeriti ravimi kõrgeim kontsentratsioon veres ühel patsiendil: 2,6 ng/ml. 5 patsiendil, keda raviti 1 aasta jooksul, püsis ravimi kontsentratsioon veres madal, maksimaalne väärtus ühel patsiendil oli 1,94 ng/ml. 12 kuud kestva raviperioodi vältel ei esinenud ühelgi patsiendil ravimi kontsentratsiooni kõrgenemist veres.

Kaheksal atoopilise dermatiidiga lapsel vanuses 2...14 aastat kõikusid süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi kontsentratsioonid (AUC) 0...12 tunni jooksul 5,4...18,8 ng x tundi/ml. Süsteemsesse ringlusse jõudva ravimi kontsentratsioonid olid võrreldavad nii alla 40% nahapinna haaratusega kui ka üle 40% nahapinna haaratusega patsientidel.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes esinenud maksimaalne nahapinna haaratus oli 92% ning III faasi uuringutes 100%.

Jaotumine, metabolism ja eritumine

Kuna pimekroliimusel on selektiivne toime nahale, siis pärast paikset manustamist on ravimi kontsentratsioon veres väga madal. Seetõttu ei saa pimekroliimuse paikse manustamise korral ravimi süsteemset metabolismi hinnata.

Pärast tervetele katsealustele ühekordse suukaudse radioloogiliselt märgistatud pimekroliimuse manustamist leiti verest pimekroliimust peamiselt muutumatul kujul ning lisaks väheses koguses mitmeid mõõduka polaarsusega, peamiselt O-demetüleerimise ja oksügenisatsiooni tulemusel tekkinud metaboliite.

Radioloogiliselt märgistatud ravimi aktiivsed metaboliidid eritusid peamiselt väljaheitega (78,4%) ja väike osa uriiniga (2,5%), kokku eritus radioloogiliselt märgistatud ravimit keskmiselt 80,9% ulatuses. Pimekroliimust muutumatul kujul uriinist ei leitud ning väljaheites oli seda 1%.

In vitro uuringutes ei sedastatud ravimi metaboliseerumist inimese nahas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudse korduva manustamisega farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Pimekroliimusel ei täheldatud geenitoksilist, antigeenset, fototoksilist, fotoallergeenset või fotokartsinogeenset toimet. Lokaalsel manustamisel ei täheldatud rottidel ja küülikutel võimalikku embrüo- ja lootetoksilist toimet ning hiirtel kartsinogeenset toimet.

Toimet reproduktiivsüsteemile ja suguhormoonide sünteesile täheldati emastel ja isastel rottidel korduva manustamisega annusest sõltuva toksilisuse uuringutes, kui pimekroliimust manustati suukaudselt 10 või 40 mg/kg/päevas (20...60-kordne maksimaalne annus inimestel ravimi lokaalsel manustamisel). Sarnaseid tulemusi saadi fertiilsuse kliinilises uuringus. Pimekroliimuse annus, mille puhul ei täheldatud emasloomade fertiilsust mõjutavaid toimeid, oli 10 mg/kg/päevas (s.o. 20 kordne maksimaalne süsteemne kontsentratsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel). Embrüotoksilist toimet küülikutel käsitletud uuringus leiti, et süsteemselt imendunud ravimi hulk, mille puhul täheldati embrüotoksilist toimet, oli 20 mg/kg/päevas (s.o 7-kordne maksimaalne süsteemne

kontsentratsioon inimestel ravimi paiksel manustamisel), kusjuures keskmine elusloodete arv jäi konstantseks.

Annusest sõltuvat lümfoomijuhtude suurenemist täheldati ahvidel 39 nädalases suukaudse manustamisega toksikoloogilises uuringus. Mõnedel katseloomadel täheldati pärast manustamise lõpetamist paranemise tunnuseid ja/või vähemalt osalist nähtude taandumist. Ebaõnnestunud NOAEL tuletamine on tingitud erinevast mittekartsinogeensest tasemest ahvidel ja ekspositsioonist patsientidel. LOAEL (madalaim tase, millel täheldati kõrvaltoimeid) süsteemne ekspositsioon 15 mg/kg/päevas oli 31 korda kõrgem inimesel (pediaatriline patsient) täheldatud maksimaalsest ekspositsioonist. Nende leidude tähendus ohutusele kasutamisel inimesel ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

keskmise ahelaga triglütseriidid
oleüülalkohol
propüleenglükool
stearüülalkohol
tsetüülalkohol
mono- ja diglütseriidid
tsetostearüülsulfaatnaatrium
bensüülalkohol
veevaba sidrunhape
naatriumhüdrokksiid
vesi

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat. Pärast tuubi esmakordset avamist: 12 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte külmuda lasta.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumtuubid seesmise fenoolpoksü-kaitsekihiga ja polüpropüleenist keeratava korgiga.

Tuubid 15, 30, 60 või 100 grammi

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Nahka pehmendavaid nahahooldusvahendeid võib kasutada kohe pärast {Väljamõeldud nimetus} kreemi nahale kandmist (vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

<Teksti läbivaatamise kuupäev>

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

{OLEMUS/TÜÜP}

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Ravimpreparaadi (väljamõeldud) nimetus} 1% kreem

<{(Väljamõeldud) nimetus ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) tugevus ravimvorm}>
<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]>

Pimekroliimus

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 g kreemi sisaldab 10 mg pimekroliimust.

3. ABIAINED

Keskmise ahelaga triglütseriidid, oleüülalkohol, propüleenglükool, stearüülalkohol, tsetüülalkohol, mono- ja diglütseriidid, tsetostearüülsulfaatnaatrium, bensüülalkohol, veevaba sidrunhape, naatriumhüdrosiid, vesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kreem

Tuubid <15>, <30>, <60> või <100> grammi. <[Täidetakse riiklikult]>

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Kutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte külmuda lasta.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

<[Täidetakse riiklikult]>

15. KASUTUSJUHEND

{Väljamõeldud nimetus} tuleb kanda õhukese kihina kahjustatud nahapinnale.

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

{Väljamõeldud nimetus} 1% kreem
Pimekroliimus

Kutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Tuubid <15>, <30>, <60> või <100> grammi. <[Täidetakse riiklikult]>

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte külmuda lasta.

8. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

<[Täidetakse riiklikult]>

{Nimi ja aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

9. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

{Väljamõeldud nimetus} 1% kreem

<{(Väljamõeldud) nimetus ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) tugevus ravimvorm}>
<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]>

Pimekroliimus

Enne {Väljamõeldud nimetus} kreemi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on {Väljamõeldud nimetus} kreem ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} kreemi kasutamist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} kreemi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} kreemi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

{Väljamõeldud nimetus} 1% kreem on valkjas, lõhnatu, plekke mitte jättev ja kergesti imenduv kreem mis sisaldab 1% pimekroliimust ning ei sisalda steroide.

{Väljamõeldud nimetus} toimib naha põletikulistele protsessidele mida nimetatakse atoopiliseks dermatiidiks (ekseem). Ta toimib otseselt nahas paiknevatele rakkudele, mis põhjustavad nahapõletikke ning ekseemile iseloomulikku nahapunetust ja sügelust.

{Väljamõeldud nimetus} kreem on saadaval 15, 30, 60 ja 100 grammistes tuubides.

Kreemi kasutatakse kerge ja keskmise raskusega atoopilise dermatiidi (ekseemi) raviks 2-aastastel ja vanematel lastel, teismelistel ning täiskasvanutel. Kui ravimit kasutada kohe esmaste haigustunnuste ilmnemisel, on võimalik {Väljamõeldud nimetus} ennetada haiguse ägenemisi ja seeläbi saavutada pikemaid haigusevabu perioode.

{Väljamõeldud nimetus} võib kasutada siis, kui teised retseptiravimid või nahka pehmendavad kreemid ei ole toimunud või kui arsti arvates ei saa kasutada teisi retseptiravimeid.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} KASUTAMIST

Järgige arsti poolt antud korraldusi.

Enne {Väljamõeldud nimetus} kasutamist lugege järgnevaid selgitusi.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} kreemi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) pimekroliimuse, teiste makrolaktaamide või mõne {Väljamõeldud nimetus} kreemi koostisosa suhtes.
- kui teil on nõrgestunud immuunsüsteem (immunopuudulikkus).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {Väljamõeldud nimetus}

{Väljamõeldud nimetus} kasutamine alla kahe aasta vanuste laste raviks ei ole kinnitatud. Seetõttu ei tohi seda kasutada selle vanusegrupi raviks. Vajadusel pidage nõu oma arstiga.

{Väljamõeldud nimetus} kreemi kasutatakse vaid atoopilise dermatiidi raviks. Ärge kasutage seda teiste nahanähtude korral.

{Väljamõeldud nimetus} on ainult välispidiseks kasutamiseks. Ravimit ei tohi manustada nina, silma või suu limaskestale. Kui ravimit satub limaskestadele, eemaldage kreem ja loputage puhta veega. Ravimit ei tohi alla neelata, kandke hoolt et ravim ei satuks suhu näiteks kätelt.

Ärge kandke kreemi viirusinfektsioonidest kahjustatud nahapiirkondadele, näiteks külmavillidele (*Herpes simplex*) või tuulerõugetest põhjustatud nahalööbele.

Nahapõletiku korral määrab arst teile sobiva mikroobivastase ravimi. Kui põletikulised nahanähud on täielikult taandunud, võib alustada ravi {Väljamõeldud nimetus}. Kui {Väljamõeldud nimetus} ravi ajal tekivad põletikulised nahanähud, siis konsulteerige oma raviarstiga. Vajalikuks võib osutada {Väljamõeldud nimetus} ravi katkestamine kuni infektsiooni taandumiseni.

{Väljamõeldud nimetus} kasutamine võib olla seotud *Herpes simplex* infektsiooni sagedasema esinemisega. Raske *Herpes simplex* infektsiooni korral pöörduge kohe oma arsti poole. Ravi {Väljamõeldud nimetus} tuleks katkestada kuni infektsiooni taandumiseni.

{Väljamõeldud nimetus} manustamiskohal võib esineda paikseid reaktsioone, nagu sooja- ja/või kõrvetustunne. Need on tavaliselt nõrgad ja püsivad lühikest aega. Teatage kohe oma arstile, kui reaktsioon {Väljamõeldud nimetus} on olnud tugev.

Ravitavat nahapiirkonda ei ole soovitatav vööde, sidemete või mähistega katta. Ravi ajal võib kanda tavapärasest rõivastust.

Ravi ajal hoiduge üleliigsest päikese kiirgusest, ultraviolettlampidest ja solaariumist. Päikese käes viibides kandke vaba riietust, kasutage päikesekaitsefaktoriga nahahooldusvahendeid ning vähendage päikese käes viibimise aega miinimumini.

Kui teil on erütrodermia (naha laiaulatuslik punetus) või Netherton'i sündroomi nimeline nahahaigus, siis konsulteerige enne {Väljamõeldud nimetus} kasutamist arstiga.

Informeerige oma arsti enne {Väljamõeldud nimetus} kasutamist, kui teil on naha pahaloomulisi kasvaja või immuunsüsteemi vaegus sõltumata selle põhjusest (kui teil on immunopuudulikkus).

Rasedus ja imetamine

Enne {Väljamõeldud nimetus} kasutamist informeerige oma arsti, kui te olete rase või kahtlustate rasedust. Raseduse korral ei tohi {Väljamõeldud nimetus} kasutada.

Enne {Väljamõeldud nimetus} või mistahes muu ravimi kasutamist informeerige oma arsti, kui toidate last rinnaga. Ei ole teada, kas pärast {Väljamõeldud nimetus} nahale manustamist selle toimeaine satub rinnapiima. Kui ravimit siiski kasutatakse imetamise ajal, ärge kandke ravimit rindade piirkonda.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada et {Väljamõeldud nimetus} kasutamine mõjutaks autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Rääkige oma raviarstile, milliseid ravimeid te kasutate või olete viimasel ajal kasutanud (sealhulgas ka käsimüügiravimeid).

Väljendunud atoopilise dermatiidi korral võib olla otstarbekas {Väljamõeldud nimetus} ravi enne planeeritavat vaksineerimist katkestada. Soovitatav on konsulteerida oma raviarstiga.

{Väljamõeldud nimetus} kasutamise ajal tuleb hoiduda ravist ultraviolettkiirgusega (nt UVA, PUVA või UVB) ja süsteemsete immunosupressiivsete ravimite (nt asatiopriin või tsüklosporiin) kasutamisest.

Koostoimed teiste ravimitega ei ole kuigi tõenäolised.

3. KUIDAS {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} KASUTADA

Kasutage {Väljamõeldud nimetus} alati täpselt nii, nagu arst on teile soovitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

{Väljamõeldud nimetus} võib kasutada kõikidel nahapiirkondadel, sealhulgas näol ja peanahal, kaelal ja nahavoltides. Nahale tuleb kreemi kanda järgmiselt:

- peske ja kuivatage käed;
- avage tuub (esmakordsel avamisel avage tuubi ots korgis oleva teraviku abil);
- pigistage kreemi sõrmeotsale;
- määrige õhuke kiht {Väljamõeldud nimetus} kahjustatud nahapiirkondadele;
- määrige ainult ekseemiga kahjustatud nahapiirkonnale
- hõõruge nahka õrnalt kuni kreemi täieliku imendumiseni;
- sulgege tuub korgiga.

Kreemi kasutatakse kaks korda ööpäevas, näiteks hommikul ja õhtul. {Väljamõeldud nimetus} ravi ajal võib kasutada nahka niisutavaid (pehmedavaid) nahahooldusvahendeid. Niisutavad nahahooldusvahendid tuleb nahale kanda pärast {Väljamõeldud nimetus} kasutamist.

Vahetult pärast {Väljamõeldud nimetus} nahale kandmist ei ole soovitatav vannis, duši all või ujumas käia, kuna vesi võib ravimi nahalt maha uhtuda.

Kui kaua tuleb {Väljamõeldud nimetus} kasutada

Pikaajaline ravi peab olema vaheaegadega ja mitte pidev. Lõpetage {Väljamõeldud nimetus} kasutamine niipea kui ekseemi nähud kaovad.

Jätkake ravimi kasutamist vastavalt arsti korraldustele.

Kui 6 nädala jooksul seisund ei parane või haigus ägeneb, lõpetage ravi ja konsulteerige oma raviarstiga.

Ekseemi pikaajalise ravi korral kandke {Väljamõeldud nimetus} nahale kohe, kui märkate esimesi haigustunnuseid. See aitab ära hoida haiguse ägenemisi. Niipea kui sümptomid ilmnevad uuesti, tuleb ravimi kasutamist jätkata.

Mis juhtub kui kannate nahale rohkem {Väljamõeldud nimetus} kui ette nähtud

Kui kogemata kannate nahale rohkem kreemi kui ette nähtud, siis pühkige üleliigne kogus ära.

Mis juhtub, kui unustate {Väljamõeldud nimetus} kasutada

Kui unustate kreemi ettenähtud ajal kasutada, siis kandke vajalik kogus kreemi nahale niipea kui võimalik ja jätkake tavapärasel moel ravimi kasutamist.

Mis juhtub, kui kogemata {Väljamõeldud nimetus} alla neelata

Kui teie või keegi teine neelab kogemata {Väljamõeldud nimetus} alla, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

{Väljamõeldud nimetus} kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on reaktsioonid (nt ebamugavustunne) manustamiskohal. Tavaliselt on need nõrgad kuni mõõdukad, esinevad ravi alguses ja kestavad lühiaegselt.

Väga sage kõrvaltoime, esinenud rohkem kui ühel 10-st patsiendist:

Sooja- ja/või kõrvetustunne manustamiskohal.

Sage kõrvaltoime, esinenud vahemikus ühel 10-st kuni ühel 100-st patsiendist:

Ärritus, sügelus ja punetus manustamiskohal. Nahainfektsioonid (nt follikuliit).

Aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, esinenud vahemikus ühel 100-st kuni ühel 1000-st patsiendist:

Nahainfektsioonid, nagu impetiigo (bakteriaalne infektsioon), *Herpes simplex*, *Herpes zoster*, *Molluscum contagiosum*, nahanäsad ja furunklid. Manustamiskoha reaktsioonid, nagu lööve, valu, torkiv tunne, nahaketendus, kuivus, turse ja ekseeminähtude ägenemine.

Harv kõrvaltoime, esinenud vahemikus ühel 1000-st kuni ühel 10000-st patsiendist:

Õhetus, lööve, põletustunne, sügelemine või turse vahetult alkohoolsete jookide tarvitamise järel. Allergilised nahareaktsioonid (nt turse, sügelus või punetus).

Harva on teatatud pahaloomuliste kasvajate, sealhulgas lümfoomid ja nahakasvajad, esinemisest {Väljamõeldud nimetus} kasutanud patsientidel. Põhjuslikku seost nende teadete ja {Väljamõeldud nimetus} kasutamise vahel ei ole praeguste kogemuste põhjal kindlaks tehtud ega ka ümber lükatud.

Kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, rääkige sellest palun oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Säilitada temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Hoidke ravimit originaalpakendis.

Sulgege tuub tihedalt.

Pärast pakendil märgitud kõlblikusaja lõppu mitte kasutada.

Pärast avamist on ravimtuub kasutuskõlblik 12 kuu jooksul. Kirjutage tuubi avamise kuupäev ravimikarbil olevasse vastavasse lahtrisse.

6. LISAINFO

Kui teil on lisaküsimusi või kui miski selles infolehes jäi arusaamatuks, pidage palun nõu arsti või apteekriga.

Infoleht on kaasajastatud:

{Väljamõeldud nimetus} kreem:

Mida {Väljamõeldud nimetus} kreem sisaldab

{Väljamõeldud nimetus} kreemi toimeaine on pimekroliimus.

Abiained on keskmise ahelaga triglütseriidid, oleüülalkohol, propüleenglükool, stearüülalkohol, tsetüülalkohol, mono- ja diglütseriidid, tsetostearüülsulfaatnaatrium, bensüülalkohol, veevaba sidrunhape, naatriumhüdrosiid ja vesi.

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

<See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:>

<{Liikmesriigi nimi}> <{Ravimi nimetus}>

<{Liikmesriigi nimi}> <{Ravimi nimetus}>

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]>

Infoleht on viimati koostölastatud: {KK/AAAA}

LISA IV
MÜÜGILOA TINGIMUSED

Pädevad siseriiklikud asutused, mille tegevust koordineerib viiteliikmesriik, tagab, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused.

1. Teavitamiskava

Müügiloa hoidja peab rakendama müügiedendusega mitteseotud üldise teavitamiskava, mis peab jõudma nii ravimi määrajate kui ka patsientideni, et rõhutada pimekroliimuse õiget kasutamist vastavalt heakskiidetud näidustusele, anda juhiseid ravi alustamise ja lõpetamise kohta ning ravimi pealekandmise kohta vastavalt haiguse ulatusele, ja veelgi taunima ravimi kasutamist ettenähtust erinevatel näidustustel (pidades silmas vanuserühmasid ning neid suure riskiga rühmasid, kelle puhul ravimi kasutamine ei ole heaks kiidetud).

Riskijuhtimiskava raames peab müügiloa hoidja enne ravimi määrajatele ja patsientidele mõeldud harivate materjalide levitamist esitama viiteliikmesriigile nende lõplikud koopiad.

Tervishoiutöötajatele mõeldud kirjad tuleb asjassepuutuvatele tervishoiutöötajatele saata 3. aprillil 2006.

2. Lümfoomi uuring

Müügiloa hoidja peab lümfoomi uuringut kordama 2009. aastal ja esitama tulemused viiteliikmesriigile.

3. Registriuuring (C2311)

Müügiloa hoidja peab viiteliikmesriigile esitama iga 6 kuu järel ajakohastatud andmed 10aastase perspektiivse kohort-jälgimisuuringu kohta, et hinnata süsteemse vähktõve riski lastest patsientidel.

4. Uuring C2308

Müügiloa hoidja peab esitama selle juht-kontrolluuringu andmete kordusanalüüsi, et hinnata mittemelanoomse nahavähi riski. Ajakava sõltub kordusanalüüsi ulatusest, mida täpsustatakse viiteliikmesriigiga.

5. Farmakoloogilised/toimemehhanismi uuringud

Riskijuhtimiskava raames peab müügiloa hoidja teatama kõikidest kavandatud toimemehhanismi uuringutest. Nende tulemustest lähtudes tuleb viiteliikmesriigiga uuesti arutada vajadust edasiste uuringute järele.

6. Sõltumatu DSMB

Müügiloa hoidja peab looma sõltumatu DSMB (Data Safety Monitoring Board, andmeohutuse jälgimise nõukogu), et iga 6 kuu järel hinnata olemasoleva ohutusteabe põhjal pimekroliimuse ohutust, tuginedes kliiniliste uuringute, farmakoepidemioloogiliste ja müügiloa väljastamise järgse jälgimise andmetele. DSMB koosneb sõltumatutest arstidest, kellel on kogemused dermatoloogia, pediaatria, immunoloogia, epidemioloogia ja onkoloogia alal. DSMB saab kokku kaks korda aastas ja vaatab läbi kõik pimekroliimuse kohta saadud kliiniliste uuringute, farmakoepidemioloogiliste ja müügiloa väljastamise järgse jälgimise ohutusandmed. DSMB väljastab iga 6 kuu järel ekspertaruande, mida jagatakse kõikidele ELi pädevatele siseriiklikele asutustele ja lisatakse perioodilisele ajakohastatavale ohutusaruandele. Esimene aruanne esitatakse 2007. aastal ja see nõue vaadatakse läbi regulaarselt.

7. Patsientide HIV staatus, HTLV-1 staatus T-rakuliste lümfoomide suhtes ja EVB staatus B-rakuliste lümfoomide suhtes

Müügiloa hoidja peab olemasolu korral esitama andmed patsiendi immuunsuse ja seroloogia kohta, kui ta teatab reguleerivale asutusele kasvajakajutudest, ning esitama need ka perioodilistes ajakohastatavates ohutusaruannetes.

8. Perioodilised ajakohastatavad ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab jätkama perioodiliste ajakohastatavate ohutusaruannete esitamist iga 6 kuu järel. See nõue vaadatakse regulaarselt läbi.

Jälgima peab kasvajate ja võõrkehade juhte ning nende kohta tuleb perioodilistes ajakohastatavates ohutusaruannetes esitada regulaarsed ajakohastatud andmed.

9. Riskijuhtimiskava

Vastavalt "Inimtervishoigus kasutatavate ravimite riskijuhtimiskava juhendile" (EMEA/inimtervishoigus kasutatavate ravimite komitee/96268/2005) peab müügiloa hoidja esitama viiteliikmesriigile täieliku riskijuhtimiskava.

10. Pimekroliimuse ELs ja Ameerika Ühendriikides kasutamise võrdlus

Müügiloa hoidja peab selgitama ilmseid erinevusi pimekroliimuse kasutamises Ameerika Ühendriikides võrreldes Euroopa Liiduga.

11. Ettenähtust erinevatel näidustustel kasutamine ilma atoopilise dermatiidita patsientidel

Müügiloa hoidja peab määrama Elideli kasutamise sageduse patsientidel, kellel ei ole atoopilist dermatiiti, ja esitama selle kohta igal aastal aruande. See peaks sisaldama *kõiki* vanuserühmi, sealhulgas alla 2aastased.

12. Ettenähtust erinevatel näidustustel kasutamise sageduse määramine alla 2aastastel atoopilise dermatiidiga patsientidel

Müügiloa hoidja peab määrama pimekroliimuse kasutamise sageduse ettenähtust erinevatel näidustustel alla 2aastastel patsientidel.