

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Itävalta	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Belgia	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Elidel 1%	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Belgia	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgia	Isaplic 1%	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Tshekki	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Tshekki	Elidel 1% Krém	1%	Emulsiovoide	Iholle
Kypros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kypros	Elidel cream 1%	1%	Emulsiovoide 15 g	Iholle
Kypros	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kypros	Elidel cream 1%	1%	Emulsiovoide 30 g	Iholle

Tanska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Tanska	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Tanska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Tanska	Aregen	1%	Emulsiovoide	Iholle
Tanska	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Tanska	Velov	1%	Emulsiovoide	Iholle
Viro	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Suomi	Elidel	1% emulsiovoide	Emulsiovoide	Iholle
Suomi	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Suomi	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Ranska	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Elidel	1%	Emulsiovoide 15 g	Iholle
Ranska	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Elidel	1%	Emulsiovoide 30 g	Iholle
Ranska	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Ranska	Elidel	1%	Emulsiovoide 60 g	Iholle

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

Islanti	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Tanska	Elidel cream 1%	1%	Emulsiovoide	Iholle
Italia	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Italia	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Ombex	1%	Emulsiovoide	Iholle
Latvia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Suomi	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Liettua	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Suomi	Elidel	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Luxemburg	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia	Elidel	1% w/w	Emulsiovoide	Iholle
Norja	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norja	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle

Puola	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Elidel	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Portugali	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugali	Aregen	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Portugali	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugali	Elidel	10 mg/g	Emulsiovoide	Iholle
Slovakia	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tshekki	Elidel 1%	10mg 1 g:ssa (1%)	Emulsiovoide	Iholle
Slovenia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Saksa	Elidel	1%	Emulsiovoide	Iholle
Espanja	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanja	Elidel 1 % cream	1 %	Emulsiovoide	Iholle
Espanja	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanja	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Emulsiovoide	Iholle

Espanja	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanja	Rizan 1 % cream	1 %	Emulsiovoide	Iholle
Ruotsi	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Ruotsi	Elidel	1% emulsiovoide	Emulsiovoide	Iholle
Alankomaat	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Alankomaat	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg per g	Emulsiovoide	Iholle
Iso-Britannia	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia	Elidel 1% Cream	1% w/w	Emulsiovoide	Iholle

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET SEKÄ VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO PIMEKROLIMUUSIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Pimekrolimuusi on kalsineuriini-inhibiittori, joka on hyväksytty voiteena 1 %:n pitoisuutena. Pimekrolimuusi on alun perin hyväksytty käytettäväksi 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on lievä ja keskivaikea atooppinen ihottuma, oireiden lyhytaikaiseen hoitoon sekä ajoittaiseen pitkäaikaiseen hoitoon taudin pahenemisen estämiseksi.

Tanska pyysi CHMP:ää antamaan lausuntonsa pimekrolimuusin hyöty-riskiprofiilista, kun otetaan huomioon sen teho ja mahdollista syöpäriskiä koskevat turvallisuuskohdat. Pyynnön saatuaan CHMP tutki tehoa koskevia tietoja ja edellä mainitusta turvallisuuskohdasta saatavilla olevia tietoja, kuten myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä ilmoituksia sekä muista kuin kliinisistä tutkimuksista sekä kliinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista saatuja tietoja.

Pimekrolimuusi ei ole yhtä tehokas kuin atooppisen ihottuman ensisijainen hoito (paikallisesti käytettävät kortikosteroidit). CHMP suosittelee käyttöaiheiden rajoittamista näihin potilaisiin silloin, kun hoito paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei ole joko suositeltavaa tai mahdollista. Syynä voivat olla yliherkkyys paikallisesti käytettävillä kortikosteroideille, paikallisesti käytettävien kortikosteroidien tehottomuus sekä käyttö kasvoissa ja kaulassa silloin, kun pitkittynyt ajoittainen hoito paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla voi olla epäasianmukaista.

Kalsineuriini-inhibiittorien systeemisen käytön aiheuttama pitkittynyt systeeminen altistus intensiiviselle immunosuppressiolle siirännäisen saaneilla potilailla on yhdistetty kasvaneeseen lymfomien ja ihon maligniteettien kehittymisen riskiin. Systeeminen altistus on vähäistä pimekrolimuusin paikallisessa käytössä. Paikallista immunosuppressiivista vaikutusta ihoon ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Kliinisen kehittämisen aikana ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatujen kokemusten perusteella on saatu ilmoituksia maligniteettitapauksista paikallisesti käytettävän pimekrolimuusin käytön yhteydessä (näihin kuuluvat ihon T-solulyymfooma (CTCL) ja ihosyöpä). Ilmoitetut maligniteetit olivat alkuperältään ja sijainniltaan hyvin monenlaisia. Myös pimekrolimuusivoiteelle altistumisen kesto maligniteetin diagnosointiin saakka oli kaikissa tapauksissa erilainen, eikä mitään erityistä suuntausta pystytty havaitsemaan. CHMP oli sitä mieltä, että kyseiset ihon maligniteetit saattavat muistuttaa atooppista ihottumaa, joten niiden diagnosointi voi olla vaikeaa. CHMP päätteli kuitenkin tutkittuaan saatavilla olevat tiedot, ettei mahdollista yhteyttä pimekrolimuusin käyttöön voida sulkea pois.

CHMP tarkasteli lisäksi kliinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista saatavilla olevia tietoja. CHMP katsoi tässä vaiheessa, ettei ilmoitetuista epidemiologisista tutkimuksista annettujen tietojen perusteella voida tehdä johtopäätöksiä mahdollisesta maligniteettiriskistä. Yleisesti ottaen nämä tiedot eivät ole ratkaisevia, ja tutkimuksissa on heikkouksia, jotka rajoittavat niiden tulkintaa. Suurimpia syitä ovat liian lyhyet altistusajat, liian lyhyet seurantajakso ja metodologiset puutteet. Tutkimussuunnitelmiin on tehtävä tiettyjä muutoksia, ja tarvitaan lisää aikaa, jotta pimekrolimuusia voivat käyttää yhä useammat henkilöt, joita voidaan tarkkailla riittävän pitkään.

CHMP päätteli toistaiseksi saatavilla olevien tietojen perusteella, että pimekrolimuusin pitkäaikaista turvallisuutta on vielä selvitettävä. Myyntiluvan haltija on jo ottanut käyttöön turvallisuuden seurantasuunnitelman, jotta pimekrolimuusin pitkäaikaista turvallisuutta voidaan arvioida entistä paremmin, ja tähän sisältyy pediatrien potilaiden rekisteri.

CHMP oli myös huolestunut paikallisesti käytettävän pimekrolimuusin käytön yleisyydestä alle 2-vuotiailla lapsilla (ei hyväksytty), kun immuunijärjestelmä on vasta kehittymässä. CHMP pyysikin myyntiluvan haltijaa toteuttamaan asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, ettei Elideliä käytetä tässä ikäryhmässä.

Komitea katsoi lisäksi, että tuotetietoihin tulisi lisätä varoituksia, jotka koskevat mahdollista maligniteettiriskiä ja joissa tuodaan esille käytön toissijaisuus.

VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- komitea on käsitellyt muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti vireille pannun asian paikallisesti käytettävää pimekrolimuusia sisältävien lääkevalmisteiden osalta
- komitea katsoo, että pimekrolimuusivoide on tehokas lievän ja keskivaikean atooppisen ihottuman hoidossa; CHMP:n mukaan käyttöaiheet tulisi kuitenkin rajoittaa siihen, kun hoito paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei ole joko suositeltavaa tai mahdollista
- komitea on todennut, että pimekrolimuusivoiteella hoidettavilla potilailla on ilmoitettu maligniteettitapauksista (näihin kuuluvat ihosyöpä ja lymfooma); CHMP on päättänyt saatavilla olevien tietojen (kuten esiklinisten, kliinisten ja epidemiologisten tietojen) perusteella, ettei mahdollista yhteyttä pimekrolimuusin käyttöön voida sulkea pois ja että hyväksyttävän pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin varmistamiseksi tarvitaan siksi lisätietoja
- komitea katsoo tämän vuoksi, että pimekrolimuusivoidetta sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on positiivinen "hoidettaessa 2-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea atooppinen ihottuma, silloin, kun hoito paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei ole joko suositeltavaa tai mahdollista. Syynä voivat olla yliherkkyys paikallisesti käytettävillä kortikosteroideille, paikallisesti käytettävien kortikosteroidien tehottomuus sekä käyttö kasvoissa ja kaulassa silloin, kun pitkittynyt ajoittainen hoito paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla voi olla epäasianmukaista". CHMP katsoo lisäksi, että valmisteyhteenvetoihin ja pakkausselosteiden asiaankuuluviin kohtiin olisi lisättävä seuraavat tiedot:
 - ainoastaan sellaisten lääkäreiden, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta, tulisi aloittaa hoito pimekrolimuusivoiteella
 - hoidon tulisi olla ajoittaista eikä jatkuvaa
 - maininta siitä, ettei pimekrolimuusia tulisi levittää leesiöihin, joita pidetään mahdollisesti maligneina tai premaligneina
 - pimekrolimuusivoidetta ei tulisi käyttää immuunipuutteisilla aikuisilla tai lapsilla
 - maininta siitä, ettei pimekrolimuusivoidetta tulisi käyttää alle 2-vuotiailla lapsilla
 - maininta, jossa tuodaan esille myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut maligniteettitapaukset,

CHMP suosittelee myyntilupien ylläpitämistä liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta, joiden valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asiaankuuluviin kohtiin tehtävät muutokset esitetään liitteessä III.

LIITE III

Huomioitavaa: Oheinen Liite III (valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste) on pimekrolimuusia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät Liitteen III tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä Liite III ei välttämättä vastaa tämänhetkistä

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<<Kauppanimi>>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 g emulsiovoidetta sisältää 10 mg pimekrolimuusia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Emulsiovoide.

Valkea ja tasa-aineinen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievän tai keskivaikean atooppisen ihottuman hoito 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun paikallisesti käytettävien kortikosteroidien käyttö ei ole suositeltavaa tai mahdollista. Tällaisia tapauksia ovat esimerkiksi:

- potilas ei siedä paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja
- paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla ei saavuteta riittävää vastetta
- kasvojen ja kaulan alueen hoito, jolloin pitkäkestoinen, jaksottainen, paikallisesti käytettävä kortikosteroidihoito saattaa olla epätarkoituksenmukaista.

4.2 Annostus ja antotapa

<Kauppanimi> -hoidon voi aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta.

<Kauppanimi> voidaan käyttää lyhytaikaisesti atooppisen ihottuman oireiden ja ihomuutosten hoitoon ja jaksottaiseen pitkäaikaishoitoon lehdustusten ehkäisemiseksi.

<Kauppanimi> -hoito tulee aloittaa heti atooppisen ihottuman ensimmäisten oireiden ja ihomuutosten ilmetessä. <Kauppanimi> tulee käyttää vain ihottuma-alueille. Oireita hoidettaessa tulee hoitoajan olla mahdollisimman lyhyt. Potilaan tai huoltajan tulee lopettaa <Kauppanimi> käyttö, kun oireet ja ihomuutokset ovat hävinneet. Hoidon tulee olla jaksottaista ja lyhytkestoista, ei jatkuvaa.

<Kauppanimi> levitetään ihottuma-alueelle ohuelti kahdesti vuorokaudessa.

Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot tukevat jaksottaista hoitoa <Kauppanimi> 12 kuukauteen asti.

Jos kuuden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ei havaita merkkejä paranemisesta, tai jos sairaus pahenee, tulee <Kauppanimi> -hoito keskeyttää. Atooppisen ihottuman diagnoosi tulee vahvistaa, ja harkita muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä.

Aikuiset

Ohut kerros <Kauppanimi> levitetään ihottuma-alueelle kahdesti vuorokaudessa ja hierotaan kevyesti ja täydellisesti ihoon. <Kauppanimi> tulee käyttää kaikille ihottuma-alueille kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen hoito tulee lopettaa.

<Kauppanimi> voidaan käyttää kaikille ihoalueille, mukaan lukien pää ja kasvot, kaula sekä taivealueet, limakalvoja lukuun ottamatta. <Kauppanimi> ei tule käyttää okkluusion alla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Atooppisen ihottuman (ekseeman) pitkäaikaishoidossa <Kauppanimi> -hoito tulee aloittaa atooppisen ihottuman ensimmäisten ihomuutosten ja oireiden ilmaantuessa lehdusten ehkäisemiseksi. <Kauppanimi> tulee käyttää kahdesti päivässä.

Kosteusvoiteita voidaan käyttää heti <Kauppanimi> käytön jälkeen.

Lapset

<Kauppanimi> käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella ennen kuin lääkkeen käytöstä tälle potilasryhmälle saadaan lisää tietoa.

Lasten (2 – 11 vuotta) ja nuorten (12 – 17 vuotta) annostus ja antotapa on sama kuin aikuisten.

Vanhukset

Atooppista ihottumaa (ekseemaa) esiintyy harvoin yli 65-vuotiailla potilailla. <Kauppanimi> kliinisissä tutkimuksissa ei ole ollut mukana riittävästi tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita, jotta olisi voitu selvittää, reagoivatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat potilaat.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys pimekrolimuusille, muille makrolaktaameille tai jollekin apuaineelle. Apuaineet, ks. 6.1.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

<Kauppanimi> ei tule käyttää potilaille, joilla on synnynnäinen tai hankittu immuunivajaus tai jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa.

Pitkäaikaisvaikutusta ihon paikalliseen immuunivasteeseen ja ihon maligniteettien esiintyvyyteen ei tunneta. <Kauppanimi> ei tule levittää leesioiden, jotka ovat mahdollisesti maligneja tai pre-maligneja.

<Kauppanimi> ei tule käyttää alueille, joilla on akuutti ihon virusinfektio (herpes simplex, vesirokko).

<Kauppanimi> turvallisuutta ja tehokkuutta kliinisesti infektioituneen atooppisen ihottuman hoidossa ei ole tutkittu. Hoidettavien alueiden kliiniset infektiot tulee parantua ennen <Kauppanimi> -hoidon aloittamista.

Koska potilaat, joilla on atooppinen ihottuma, ovat alttiita pinnallisille ihoinfektioille, mukaan lukien eczema herpeticum (Kaposin variselliforminen eruptio), saattaa <Kauppanimi> -hoitoon liittyä suurentunut herpes simplex -virusinfektion tai eczema herpeticumin (ilmenee vesikulaaristen ja eroosiivisten leesioiden nopeana leviämisenä) riski. Jos potilaalla on herpes simplex -ihoinfektio, tulee <Kauppanimi> -hoito infektioituneella alueella keskeyttää, kunnes virusinfektio on parantunut.

Ihon bakteeri-infektion (märkärupi) riski saattaa olla suurentunut <Kauppanimi> -hoidon aikana potilailla, joilla on vaikea atooppinen ihottuma.

<Kauppanimi> käyttö saattaa aiheuttaa lieviä ja ohimeneviä hoitokohdan reaktioita, kuten lämmöntunnetta ja/tai polttavaa tunnetta. Jos levityskohdan reaktio on vaikea, tulee hoidon riski-hyöty-suhte arvioida uudelleen.

Aineen joutumista silmiin tai limakalvolle on vältettävä. Jos emulsiovoidetta joutuu vahingossa näille alueille, se tulee pyyhkiä huolellisesti pois ja/tai huuhtoa vedellä.

Lääkäreiden tulee neuvoa potilaita suojautumaan asianmukaisesti auringolta, esimerkiksi vähentämään auringossa oleskelua, käyttämään aurinkovoidetta ja peittämään iho asianmukaisella vaateuksella (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

{Kauppanimi} sisältää setyylialkoholia ja stearyylialkoholia, jotka saattavat aiheuttaa paikallisia ihoreaktioita. {Kauppanimi} sisältää myös propyleeniglykolia, joka saattaa aiheuttaa ihoärsytystä.

<Kauppanimi> sisältää vaikuttavana aineena pimekrolimuusia, joka on kalsineuriinin estäjä. Elinsiirtopotilailla systeemisten kalsineuriinin estäjien aikaansaaman pitkäkestoisen voimakkaan systeemisen immunosuppression on havaittu lisäävän lymfooman ja ihomaligniteettien riskiä.

Pimekrolimuusi -emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja kuten iholymfomia, muita lymfomia sekä ihosyöpää (ks. kohta 4.8). Hoidettaessa atooppista ihottumaa <Kauppanimi>, ei merkittäviä systeemisiä pimekrolimuusipitoisuuksia ole kuitenkaan havaittu.

Ryhmät, joilla systeemisen altistuksen riski saattaa olla suurentunut

<Kauppanimi> ei ole tutkittu Nethertonin oireyhtymää sairastavilla potilailla. Koska pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen saattaa tässä sairaudessa lisääntyä, ei <Kauppanimi> suositeta käytettäväksi Nethertonin oireyhtymää sairastaville potilaille.

Koska <Kauppanimi> turvallisuutta erythrodermiapotilailla ei ole vahvistettu, valmisteiden käyttöä tälle potilasryhmälle ei suositeta.

<Kauppanimi> käyttöä okklusiositeen alla ei ole tutkittu potilailla. Okklusiositeiden käyttöä ei suositeta.

Systeemiset pitoisuudet saattavat suurentua potilailla, joilla ihotulehdus on vaikea ja/tai iho on vaurioitunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Mahdollisia <Kauppanimi> ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu systemaattisesti. Pimekrolimuusi metaboloituu yksinomaan CYP 450 3A4 -entsyymien kautta. Yhteisvaikutukset <Kauppanimi> ja systeemisesti annettavien lääkevalmisteiden välillä ovat epätodennäköisiä pimekrolimuusin erittäin vähäisen imeytymisen vuoksi (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka).

Tämänhetkisten tietojen perusteella <Kauppanimi> voidaan käyttää samanaikaisesti antibioottien, antihistamiinien ja suun tai nenän kautta annosteltavien / inhaloitavien kortikosteroidien kanssa.

Pimekrolimuusin erittäin vähäisestä imeytymisestä johtuen mahdollinen systeeminen yhteisvaikutus <Kauppanimi> ja rokottamisen välillä on epätodennäköinen. Yhteisvaikutusta ei kuitenkaan ole tutkittu. Siksi potilaille joiden ihottuma on laaja-alainen, suositetaan rokotteiden antamista hoitotauon aikana.

Immunosuppressiivisten hoitomuotojen, kuten UVB, UVA, PUVA, atsatiopriini ja siklosporiini A, samanaikaisesta käytöstä atooppisen ekseeman hoidossa ei ole kokemusta.

<Kauppanimi> ei ole osoittautunut fotokarsinogeeniseksi eläimillä (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Koska ei kuitenkaan tiedetä päteekö tieto myös ihmisiin, tulee ihon liiallista altistamista ultraviolettisäteilylle, mukaan lukien solarium tai PUVA-, UVA- tai UVB-hoito, <Kauppanimi> -hoidon aikana välttää.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja <Kauppanimi> käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa, joissa voidetta on käytetty iholle, ei ole tullut ilmi alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Eläinkokeissa, joissa <Kauppanimi> on annosteltu suun kautta, on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä <Kauppanimi> on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. <Kauppanimi> ei kuitenkaan pidä käyttää raskauden aikana.

Imetys

Eläintutkimuksia pimekrolimuusin erittymisestä maitoon paikallisen käytön yhteydessä ei ole tehty. <Kauppanimi> käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu. Ei tiedetä, erittykö paikallisesti käytetty pimekrolimuusi äidinmaitoon.

Pimekrolimuusin imeytyminen paikallisesti käytettävästä <Kauppanimi> on kuitenkin erittäin vähäistä (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka), joten ihmisiin mahdollisesti kohdistuva riski katsotaan pieneksi. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa <Kauppanimi> imettäville naisille.

Imettävät äidit voivat käyttää <Kauppanimi>, mutta heidän ei pidä levittää <Kauppanimi> rintoihin, jotta vauva ei saa tahattomasti <Kauppanimi> suun kautta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

<Kauppanimi> ei tiedetä olevan vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat levityskohdan reaktiot, joita ilmoitettiin noin 19 %:lla <Kauppanimi> saaneista potilaista ja 16 %:lla vertailuryhmien potilaista. Nämä reaktiot ilmenivät yleensä hoidon alkuvaiheessa ja olivat lieviä/kohtalaisia ja lyhytkestoisia.

Yleisyysarviot: erittäin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

- erittäin yleiset: polttava tunne levityskohdassa.
- yleiset: levityskohdan reaktiot (ärsytys, kutina, punoitus), ihon infektiot (follikuliitti).
- melko harvinaiset: furunkkeli, märkärupi, herpes simplex, herpes zoster, Kaposin variselliforminen eruptio (eczema herpeticum), ontelosyyli, ihon papillooma, levityskohdan oireet kuten ihottuma, kipu, parestesia, hilseily, kuivuminen, turvotus, sairauden paheneminen.
- harvinaiset: alkoholi-intoleranssi (useimmissa tapauksissa kasvojen punoitus, ihottuma, kuumotus, kutina tai turvotus pian alkoholin nauttimisen jälkeen), allergiset ihoreaktiot (esim. ihottuma, nokkosihottuma).

Markkinoilletulon jälkeen: Pimekrolimuusi -emulsiovoidetta käyttäneillä potilailla on raportoitu maligniteetteja, esim. iholymfoomia, muita lymfoomia ja ihosyöpiä (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

<Kauppanimi> yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Tapauksia, joissa voidetta on vahingossa nielty, ei ole ilmoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut ihotautilääkkeet, ATC-koodi: D11AX15

Ei-kliininen farmakologia

Pimekrolimuusi on lipofiilinen anti-inflammatorinen askomysiini-makrolaktaamijohdos ja soluselektiivinen tulehdusta edistävien sytokiinien tuotannon ja vapautumisen estäjä.

Pimekrolimuusi sitoutuu suurella affiniteetilla makrofiiliini-12:iin estäen kalsiumista riippuvaista fosfataasia, kalsineuriinia. Tämän seurauksena se estää tulehduksellisten sytokiinien synteesiä T-soluissa.

Pimekrolimuusilla on voimakas anti-inflammatorinen vaikutus ihotulehdusten eläinmalleissa paikallisen ja systeemisen käytön jälkeen. Allergisen kosketusekseeman sikamallissa paikallinen pimekrolimuusi on yhtä tehokas kuin vahvat kortikosteroidit. Toisin kuin kortikosteroidit, pimekrolimuusi ei aiheuta ihoatrofiaa sioilla, eikä vaikuta Langerhansin soluihin hiiren ihossa.

Pimekrolimuusi ei heikennä primaari-immuunivastetta eikä vaikuta imusolmukkeisiin hiirellä allergisessa kosketusekseemassa. Paikallisesti käytettynä pimekrolimuusi imeytyy vastaavalla tavalla kuin kortikosteroidit ihmisen ihoon, mutta läpäisee sen paljon heikommin. Tämä viittaa siihen, että pimekrolimuusin systeeminen imeytyminen on hyvin vähäistä.

Yhteenvetona, pimekrolimuusilla on ihoselektiivinen farmakologinen profiili, joka poikkeaa kortikosteroideista.

Kliiniset tiedot

<Kauppanimi> teho- ja turvallisuusprofiilia on tutkittu II:n ja III:n vaiheen tutkimuksissa, joihin osallistui yli 2000 potilasta, mukaan lukien pikkulapsia (≥ 3 kuukautta), lapsia, nuoria ja aikuisia. Yli 1500:ta näistä potilaista hoidettiin <Kauppanimi> ja yli 500 potilasta sai vertailuhoitoa, joka oli joko <Kauppanimi>-vehikkeli ja/tai paikallinen kortikosteroidi.

Lyhytaikainen (akuutti) hoito

Lapset ja nuoret: Kahteen 6 viikon vehikkelikontrolloituun tutkimukseen osallistui yhteensä 403 iältään 2 - 17 -vuotiasta lapsipotilasta. Potilaita hoidettiin kahdesti vuorokaudessa <Kauppanimi>illä. Molempien tutkimusten tiedot yhdistettiin.

Pikkulapset: Tehtiin vastaava kuuden viikon tutkimus, johon osallistui 186 iältään 3 - 23 kuukautta olevaa potilasta.

Näissä kolmessa kuuden viikon tutkimuksessa tehon päätemuuttujien tulokset olivat seuraavat:

Päätte- muuttuja	Kriteerit	Lapset ja nuoret			Pikkulapset		
		<Kauppa- nimi> 1 % (n = 267)	Vehikkeli (n=136)	p-arvo	<Kauppa- nimi> 1 % (n = 123)	Vehikkeli (n = 63)	p-arvo
IGA*:	Parantunut tai lä- hes parantunut ¹	34,8 %	18,4 %	< 0,001	54,5 %	23,8 %	< 0,001
IGA*	Kohentunut ²	59,9 %	33 %	Ei tehty	68 %	40 %	Ei tehty
Kutina:	Ei lainkaan tai lie- vää	56,6 %	33,8 %	< 0,001	72,4 %	33,3 %	< 0,001
EASI°:	Kokonais (keski- määräinen muu- tos %) ³	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	< 0,001
EASI°:	Pää/kaula (keski- määräinen muu- tos %) ³	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	< 0,001
* Investigators Global Assessment ° Eczema Area Severity Index (EASI) : keskimääräinen muutos % kliinisissä merkeissä (eryteema, infiltraatio, ekskoriasio, likenifikaatio) ja infektoituneen ihon pinta-alassa ¹: p-arvo keskuksittain stratifioidusta CMH-testistä ²Kohentunut = IGA pienempi kuin lähtötasolla ³: p-arvo EASI:n ANCOVA-mallista päivänä 43 (päätemuuttuja), faktoreina keskus ja hoito ja kovariaattina EASI-lähtötaso (päivä 1);							

Kutinan merkitsevää lievenemistä havaittiin ensimmäisen hoitoviikon aikana 44 %:lla lapsista ja nuorista ja 70 %:lla pikkulapsista.

Aikuiset: Aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, <Kauppanimi> oli lyhytaikaisessa hoidossa (3 viikkoa) vähemmän tehokas kuin 0,1 % betametasoni-17-valeraatti.

Pitkäaikainen hoito

<Kauppanimi> perushoitona arvioitiin kahdessa atooppisen ihottuman pitkäaikaishoitoa koskevassa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 713 lasta ja nuorta (2 – 17 vuotta) ja 251 pikkulasta (3 - 23 kuukautta).

<Kauppanimi> käytettiin kutinan ja punoituksen ensi merkkien ilmaantuessa atooppisen ihottuman lehdusten ehkäisemiseksi. Ainoastaan tapauksissa, joissa <Kauppanimi> ei estänyt lehdusta, aloitettiin hoito keskivahvoilla paikallisesti käytettävillä kortikosteroideilla. <Kauppanimi> -hoito keskeytettiin, kun lehdusten hoito kortikosteroideilla aloitettiin. Vertailuryhmä sai <Kauppanimi> -vehikkeliä tutkimusten sokkouttamiseksi.

Molemmissa tutkimuksissa lehdusten määrä väheni merkitsevästi enemmän ($p < 0,001$) <Kauppanimi> -ryhmässä. <Kauppanimi> -hoito osoittautui tehokkaammaksi kaikissa toissijaisissa arvioinneissa (Eczema Area Severity Index -arviointi, tutkijan yleisarvio, tutkimushenkilön arviointi); kutina saatiin hallintaan viikossa <Kauppanimi>. Suurempi osa <Kauppanimi> hoidetuista potilaista säästy lehduksista 6 kuukautta [lapset (61 % <Kauppanimi> vs 34 % vertailuryhmä); pikkulapset (70 % <Kauppanimi> vs 33 % vertailuryhmä)] ja 12 kuukautta [lapset (51 % <Kauppanimi> vs 28 % vertailuryhmä), pikkulapset (57 % <Kauppanimi> vs 28 % vertailuryhmä)].

<Kauppanimi> vähensi paikallisten kortikosteroidien käyttöä. Suurempi osa <Kauppanimi> hoidetuista potilaista ei käyttänyt kortikosteroideja 12 kuukauden aikana (lapset: 57 % <Kauppanimi> vs 32 % vertailuryhmä, pikkulapset: 64 % <Kauppanimi> vs 35 % vertailuryhmä). <Kauppanimi> teho säilyi ajan kuluessa.

Samanlainen 6 kuukautta kestänyt satunnaistettu, kaksoissokko-, vertailuryhmä-, vehikkelikontrolloitu tutkimus tehtiin 192 aikuisella, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Paikallista kortikosteroidilääkitystä käytettiin <Kauppanimi> -ryhmässä $14,2 \pm 24,2$ %:ssa päivistä 24 viikkoa kestäneen hoitojakson aikana ja vertailuryhmässä $37,2 \pm 34,6$ %:ssa päivistä ($p < 0,001$). Kaikkiaan 50,0 %:lla <Kauppanimi> hoidetuista potilaista ei esiintynyt lainkaan leahduksia, kun vastaava luku vertailuryhmässä oli 24,0 %.

Vuoden kestänyt kaksoissokkotutkimus, jossa verrattiin <Kauppanimi> 0,1 % triamsinoloniasetonidi-emulsiovoiteeseen (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoniasetaattivoiteeseen (käyttäen kasvoihin, kaulaan ja taivealueisiin), tehtiin aikuisilla, joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea atooppinen ihottuma. Sekä <Kauppanimi> että paikallisia kortikosteroideja käytettiin rajoituksetta. Puolet vertailuryhmän potilaista sai paikallisia kortikosteroideja yli 95 % tutkimuspäivistä. Aikuisilla, joilla oli keskivaikea tai vaikea atooppinen ihottuma, <Kauppanimi> oli vähemmän tehokas pitkäaikaisessa hoidossa (52 viikkoa) kuin 0,1 % triamsinoloniasetonidiemulsiovoide (käyttäen vartaloon ja raajoihin) ja 1 % hydrokortisoni asetaattivoide (käyttäen kasvoille, niskaan ja taivealueisiin).

Pitkäaikaiset kliiniset kokeet kestivät vuoden. Yli vuoden kestävästä hoidosta ei ole saatavilla kliinistä aineistoa.

Annostelua useammin kuin kahdesti päivässä ei ole tutkittu.

Erityistutkimukset

Siedettävyytutkimukset osoittivat, että <Kauppanimi> ei aiheuta kosketusallergiaa, fototoksisuutta tai valoherkistyneisyyttä, eikä se aiheuta kumulatiivista ärsytystä.

<Kauppanimi> kykyä aiheuttaa ihon surkastumista ihmisellä tutkittiin vertaamalla sitä keskivahvoihin ja vahvoihin paikallisesti käytettäviin kortikosteroideihin (beetametasoni-17-valeraatti 0,1 % emulsiovoide, triamsinoloniasetonidi 0,1 % emulsiovoide) ja vehikkeliin 16 terveellä vapaaehtoisella potilaalla, joita hoidettiin 4 viikon ajan. Kaikukuvauksessa mitattuna molemmat paikallisesti käytettävät kortikosteroidit aiheuttivat merkitsevää ihon ohenemista verrattuna <Kauppanimi> ja vehikkeliin, jotka eivät aiheuttaneet ihon ohenemista.

5.2 Farmakokinetiikka

Tiedot eläimillä

Minisioilla pimekrolimuusin hyötyosuus iholle annostellun kerta-annoksen jälkeen (käyttäen semi-okklusiota 22 tuntia) oli 0,03 %. Vaikuttavan aineen ja sen hajoamistuotteiden määrä ihossa annostelukohdassa (melkein yksinomaan muuttumatonta pimekrolimuusia) pysyi käytännöllisesti katsoen vakiona 10 päivää.

Tiedot ihmisillä

Imeytyminen aikuisilla

Systeemistä altistumista pimekrolimuusille tutkittiin 12 atooppista ihottumaa sairastavalla aikuisella, joita hoidettiin <Kauppanimi> kaksi kertaa päivässä 3 viikon ajan. Hoidettava kehon pinta-ala oli 15 - 59 % koko kehon pinta-alasta. Veren pimekrolimuusipitoisuuksista 77,5 % oli alle 0,5 ng/ml, ja 99,8 % kaikista näytteistä oli alle 1 ng/ml. Suurin yhdeltä potilaalta mitattu veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,4 ng/ml.

40 aikuispotilaasta, joilla oli ihottumaa lähtötilanteessa 14 - 62 % kehon pinta-alasta, ja joita hoidettiin enintään 1 vuoden ajan <Kauppanimi>, 98 %:lla veren pimekrolimuusipitoisuus oli alle 0,5 ng/ml. Suurin veren pimekrolimuusipitoisuus, 0,8 ng/ml, mitattiin vain kahdelta potilaalta hoitoviikolla 6. Veren pimekrolimuusipitoisuus ei suurentunut ajan mittaan yhdelläkään potilaalla 12 kuukautta kestäneen hoidon aikana. Kahdeksalla atooppista ihottumaa sairastavalla aikuispotilaalla, joiden AUC-arvot voitiin määrittää, $AUC_{(0-12\text{ h})}$ -arvot olivat 2,5 - 11,4 ng h/ml.

Imeytyminen lapsilla

Systeemistä pimekrolimuusialtistusta tutkittiin 58 lapsipotilaalla, iältään 3 kuukaudesta 14 vuoteen. Hoidettava ihon pinta-ala oli 10 - 92 % koko kehon pinta-alasta. Lapsia hoidettiin <Kauppanimi> kahdesti päivässä 3 viikon ajan, ja heistä 5 sai hoitoa 1 vuoteen saakka ”tarvittaessa” -periaatteella.

Veren pimekrolimuusipitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä ihottuman määrästä ja hoidon kestosta riippumatta. Ne olivat samalla tasolla kuin aikuispotilailla. Noin 60 % veren pimekrolimuusipitoisuuksista oli alle 0,5 ng/ml ja 97 % kaikista näytteistä oli alle 2 ng/ml. Suurimmat veren pimekrolimuusipitoisuudet, jotka mitattiin kahdelta lapsipotilaalta, iältään 8 kuukaudesta 14 vuoteen, olivat 2,0 ng/ml.

Pikkulapsilla (iältään 3 - 23 kuukautta) suurin yhdeltä potilaalta mitattu pitoisuus oli 2,6 ng/ml. Viidellä vuoden ajan hoidetulla lapsella pitoisuudet olivat jatkuvasti pieniä (suurin veren pimekrolimuusipitoisuus oli 1,94 ng/ml, 1 potilas). Yhdelläkään potilaista pitoisuus ei suurentunut ajan mittaan 12 kuukauden hoidon aikana.

Kahdeksalla iältään 2 - 14 -vuotiaalla lapsipotilaalla, $AUC_{(0-12\text{ h})}$ -arvot olivat 5,4 - 18,8 ng h/ml. AUC -arvot potilailla, joilla oli ihottumaa < 40 % kehon pinta-alasta, olivat verrattavissa sellaisten potilaiden arvoihin, joilla oli ihottumaa $\geq$ 40 % kehon pinta-alasta.

Suurin pimekrolimuusilla hoidettu kehon pinta-ala oli kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa 92 % ja III:n vaiheen tutkimuksissa 100 %.

Jakautuminen, metabolia ja erittyminen

Ihoselektiivisyyden vuoksi pimekrolimuusin pitoisuus veressä on paikallisen annon jälkeen erittäin pieni. Siksi pimekrolimuusin metaboliaa ei pystytty määrittämään paikallisen annon jälkeen.

Kun radioaktiivisesti merkittyä pimekrolimuusua annettiin suun kautta kerta-annoksena terveille tutkimushenkilöille, oli muuttumaton pimekrolimuusi veren merkittävin lääkeaineperäinen komponentti. Lisäksi havaittiin pieniä määriä useita eri metaboliitteja, joiden polaarisuus oli kohtalainen, ja joiden arvioitiin olevan O-demetylaatio- ja oksygenaatiotuotteita.

Lääkeaineperäinen radioaktiivisuus erittyi pääasiassa ulosteeseen (78,4 %) ja vain pieni osa (2,5 %) erittyi virtsaan. Radioaktiivisuuden kokonaiskertymän keskiarvo oli 80,9 %. Aktiivia lääkeainetta ei havaittu virtsassa ja alle 1 % ulosteen radioaktiivisuudesta oli muuttumatonta pimekrolimuusua.

Ihmisihossa ei havaittu pimekrolimuusin metaboliaa *in vitro*.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisissa toistuvan annostelun toksisuus-, lisääntymistoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa pimekrolimuusua annosteltiin suun kautta, ilmeni vaikutuksia vasta annoksilla, jotka olivat paljon suurempia kuin kliinisissä tutkimuksissa käytetyt annokset. Näin ollen tulokset eivät ole kliinisesti merkityksellisiä. Pimekrolimuusilla ei ole genotoksisia, antigeenisia, fototoksisia, fotoallergeenisia tai fotokarsinogeenisia vaikutuksia. Iholle annosteltavan pimekrolimuusin vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen selvittämissä tutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja kaneilla, ei pimekrolimuusilla havaittu haitallisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa iholle annosteltavalla pimekrolimuusilla ei havaittu karsinogeenisia vaikutuksia.

Toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa vaikutukset uros- ja naarasrottien sukuelimiin ja sukupuolihormonien toimintaan tulivat esille käytettäessä oraalista annosta 10 tai 40 mg/kg/vrk (vastaten 20 - 60-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Sama tulos kuvastuu hedelmällisyystutkimuksen tuloksista. Annostaso, joka ei vielä vaikuttanut haitallisesti naaraiden hedelmällisyyteen (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) oli 10 mg/kg/vrk (vastaten 20-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa). Kaneilla tehdyssä oraalissa alkiotoksisuustutkimuksessa annoksella 20 mg/kg/vrk (vastaten 7-kertaista altistusta verrattuna ihmisen maksimialtistukseen iholle annosteltaessa) havaittiin

naaraaseen kohdistuvaan toksisuuteen liittyvä resorptioiden määrän suureneminen; tämä ei vaikuttanut elonjääneiden sikiöiden keskimääräiseen lukumäärään.

Apinoilla tehdyssä 39 viikkoa kestäneessä oraalisessa toksisuustutkimuksessa havaittiin annossidonnaista nousua lymfoomien esiintyvyydessä kaikilla annoksilla. Joillakin eläimillä havaittiin merkkejä toipumisesta ja/tai ainakin osittaisesta vaikutusten korjaantumisesta lääkkeenannon loputtua. Koska NOAEL-arvoa ei voitu määrittää, ei apinan ei-karsinogeenisen pitoisuuden ja potilasaltistuksen välistä turvallisuusmarginaalia voitu myöskään määrittää. LOAEL systeemisellä altistuksella 15 mg/kg/vrk oli 31 kertaa suurempi kuin ihmisellä (lapsipotilaalla) havaittu suurin systeemipitoisuus. Ihmisille aiheutuvaa riskiä ei voida täysin sulkea pois, koska paikallisen immuunivajeen mahdollisuutta pitkäkestoisen pimokrolimuusi -emulsiovoiteen käytön jälkeen ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit
Oleyylialkoholi
Propyleeniglykoli
Stearyylialkoholi
Setyylialkoholi
Mono- ja diglyseridit
Natriumsetostearyylisulfaatti
Bentsyylialkoholi
Vedetön sitruunahappo
Natriumhydroksidi
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta. Putkilon avaamisen jälkeen 12 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniputkilo, jonka sisäpinnalla fenoli-epoksisuojalakka, ja polypropeenikierrekorkki.

15, 30, 60 ja 100 gramman putkilot.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Kosteusvoiteita voi käyttää yhdessä <Kauppanimi> kanssa (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<<Muuttamispäivämäärä>>

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**{PAKKAUSTYYPPI}****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

<Kauppanimi> 1% emulsiovoide<

<{(Kauppa)nimi ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto}>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Pimekrolimuusi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 g emulsiovoidetta sisältää 10 mg pimekrolimuusia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit, oleyylialkoholi, propyleeniglykoli, stearyylialkoholi, setyylialkoholi, mono- ja diglyseridit, natriumsetostearyylisulfaatti, bentsyylialkoholi, vedetön sitruunahappo, natriumhydroksidi, puhdistettu vesi

4. LÄÄKEKUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Emulsiovoide

<15>, <30>, <60> ja <100> gramman putkilot. [Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Iholle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.: {MM/YYYY}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<tel>

<fax>

<e-mail>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

Levitä <Kauppanimi> ohut kerros koko hoidettavalle alueelle.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

<Kauppanimi> 1% emulsiovoide
Pimekrolimuusi

Iholle

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP: {MM/YYYY}

4. ERÄNUMERO

LOT:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

<15>, <30>, <60> ja <100> gramman putkilot. [Täytetään kansallisesti]

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätä.

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<tel>
<fax>
<e-mail>

9. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

<(Kauppa)nimi> 1% emulsiovoide

<{(Kauppa)nimi ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) vahvuus lääkekuoto}>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{pimekrolimuusi}

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat <Kauppanimi> -emulsiovoiteen käyttämisen

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä <Kauppanimi> emulsiovoide on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät <Kauppanimi> emulsiovoidetta
3. Miten <Kauppanimi> emulsiovoidetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <Kauppanimi> emulsiovoiteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ <KAUPPANIMI> EMULSIOVOIDE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

<Kauppanimi> emulsiovoide on valkoinen, hajuton, tahraamaton ja helposti levittyvä emulsiovoide, joka sisältää 1% pimekrolimuusia. Se ei sisällä mitään steroideja.

<Kauppanimi> emulsiovoide on tarkoitettu atooppiseksi ihottumaksi (ekseema) kutsutun ihotulehduksen hoitoon. Se vaikuttaa ihossa niihin soluihin, jotka aiheuttavat tulehduksen ja ekseemalle tyypillistä punoitusta ja kutinaa.

<Kauppanimi> emulsiovoide on saatavilla 15 g, 30 g, 60 g ja 100 g putkiloissa.

Emulsiovoidetta käytetään lasten (2-vuotiaiden ja sitä vanhempien), nuorten ja aikuisten lievän tai keskivaikean ihottuman oireiden ja ihomuutosten hoitoon (esimerkiksi punoitus ja kutina). Kun emulsiovoidetta käytetään ensioireiden ja ihomuutosten hoitoon, se voi estää ihottuman pahenemisen vaikeaksi lehdrukseksi.

<Kauppanimi> emulsiovoide on tarkoitettu käytettäväksi vain silloin kun muut reseptilääkkeet tai perusvoiteet eivät ole auttaneet tai lääkärisi ei suosittele muiden reseptilääkkeiden käyttöä.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT <KAUPPANIMI> EMULSIOVOIDETTA

Noudata tarkoin kaikkia lääkärisi antamia ohjeita.

Lue seuraavat tiedot ennen kuin käytät <Kauppanimi> emulsiovoidetta.

Älä käytä <Kauppanimi> emulsiovoidetta

- jos olet yliherkkä (allerginen) pimekrolimuusille tai <Kauppanimi> emulsiovoiteen jollekin muulle aineelle.
- jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt (sinulla on immuunivajaus).

Ole erityisen varovainen <Kauppanimi> emulsiovoiteen suhteen

<Kauppanimi> ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille, eikä sitä näin ollen tule käyttää tämän ikäryhmän potilaille. Neuvottele asiasta lääkärisi kanssa.

<Kauppanimi> emulsiovoidetta tulee käyttää ainoastaan atooppisen ihottuman hoitoon. Älä käytä sitä muihin ihosairauksiin.

<Kauppanimi> emulsiovoidetta tulee käyttää vain ulkoisesti. Älä käytä sitä nenään, silmiin tai suuhun. Jos emulsiovoidetta joutuu vahingossa näille alueille, se tulee pyyhkiä tarkoin pois ja/tai huuhtoa vedellä. Vältä emulsiovoiteen nielemistä tai joutumista suuhun esimerkiksi sen jälkeen, kun olet levittänyt emulsiovoidetta käsiin.

Älä käytä emulsiovoidetta ihoalueille, jossa on akuutti ihon virusinfektio, esim. yskänrokko (herpes simplex) tai vesirokko.

Jos sinulla on ihoinfektio, lääkärisi voi määrätä sen hoitoon lääkettä. Kun hoitoalueiden infektio on parantunut, voidaan hoito <Kauppanimi> aloittaa. Jos ihosi infektoituu <Kauppanimi> -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriisi. Lääkärisi saattaa pyytää Sinua lopettamaan <Kauppanimi> käytön, kunnes infektio on asianmukaisesti hoidettu.

Vakavan herpes simplex–ihoinfektion (eczema herpeticum) riski saattaa suurentua <Kauppanimi> käytön aikana. Jos Sinulle kehittyy kivuliaita rakkuloita minne tahansa vartaloosi, ota välittömästi yhteys lääkäriisi. <Kauppanimi> -hoito tulee keskeyttää, kunnes infektio on parantunut.

<Kauppanimi> emulsiovoide saattaa aiheuttaa levityskohdan reaktioita, kuten lämmöntunnetta ja/tai polttavaa tunnetta. Nämä reaktiot ovat yleensä lieviä ja kestävät vain vähän aikaa. Jos saat <Kauppanimi> voimakkaita reaktioita, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Jos käytät <Kauppanimi>, älä peitä hoidettavaa ihoa siteillä, taitoksilla tai kääreillä. Voit kuitenkin käyttää tavallista vaatetusta.

Vältä voimakasta auringonvaloa, aurinkolamppuja ja solariumia <Kauppanimi> -hoidon aikana. Käytä <Kauppanimi> levittämisen jälkeen ulkona väljiä vaatteita ja riittävää aurinkosuojaa ja oleskele auringossa mahdollisimman lyhyen aikaa.

Jos sinulla on erythrodermia (ihon laaja-alainen punaisuus) tai ihosairaus nimeltä Nethertonin oireyhtymä, neuvottele lääkärisi kanssa ennen kuin alat käyttää <Kauppanimi>.

Neuvottele myös lääkärisi kanssa ennen <Kauppanimi> käyttöä jos Sinulla on ihon pahanlaatuisia muutoksia (kasvaimia) tai jos immuunijärjestelmäsi on heikentynyt (immuunipuutos) mistä tahansa syystä.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi ennen kuin alat käyttää <Kauppanimi> jos olet raskaana tai epäilet, että saatat olla raskaana. Älä käytä <Kauppanimi> jos olet raskaana.

Kerro lääkärillesi ennen <Kauppanimi> tai minkään muun lääkkeen käyttöä jos imetät. Ei tiedetä, kulkeutuuko <Kauppanimi> vaikuttava aine äidinmaitoon iholle levittämisen jälkeen. Älä levitä <Kauppanimi> rintoihin jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

<Kauppanimi> ei tiedetä olevan vaikutusta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jos sinulla on laaja-alainen ekseema, <Kauppanimi> -hoito voidaan joutua lopettamaan ennen rokotteiden antamista. Lääkärisi kertoo Sinulle jos tämä on välttämätöntä.

<Kauppanimi> ei tule käyttää samanaikaisesti ultravioletti-valohoitojen (esimerkiksi UVA, PUVA tai UVB) tai systeemisten immunosuppressiivisten lääkkeiden (esimerkiksi atsatiopriini tai siklosporiini) kanssa.

Todennäköisyys yhteisvaikutuksille muiden käyttämiesi lääkkeiden kanssa on pieni.

3. MITEN <KAUPPANIMI> EMULSIOVOIDETTA KÄYTETÄÄN

Käytä <Kauppanimi> juuri siten kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäriltäsi tai apteekistasi, mikäli Sinulla on kysymyksiä.

Voit käyttää <Kauppanimi> kaikille ihoalueille, mukaan lukien pää, kasvot, kaula ja ihopoimut. Levitä emulsiovoidetta seuraavasti:

- Pese ja kuivaa kätesi.
- Avaa putkilo (käyttäessäsi putkiloa ensimmäisen kerran sinun täytyy rikkoa sinetti korkissa olevalla piikillä).
- Purista voidetta sormellesi.
- Levitä ohut kerros <Kauppanimi> emulsiovoidetta niin että se peittää koko hoidettavan ihoalueen.
- Levitä emulsiovoidetta vain ihottuma-alueille.
- Hiero voide ihoon kevyesti ja kokonaan.
- Aseta korkki takaisin putkiloon.

Emulsiovoidetta tulee levittää kaksi kertaa päivässä, esimerkiksi kerran aamulla ja kerran illalla. Voit käyttää <Kauppanimi> kanssa perusvoiteita. Jos käytät kosteusvoiteita, voit levittää ne heti <Kauppanimi> jälkeen.

Älä käy kylvyssä, suihkussa tai uimassa heti <Kauppanimi> levittämisen jälkeen, koska emulsiovoide voi huuhtoutua pois.

Kuinka kauan <Kauppanimi> käytetään

Pitkäaikaiskäytön tulee olla jaksottaista, ei jatkuvaa. Lopeta <Kauppanimi> käyttö heti kun ekseeman oireet ja ihomuutokset ovat hävinneet.

Jatka emulsiovoiteen käyttöä niin kauan kuin lääkärisi on neuvonut.

Jos sairaudessa ei tapahdu paranemista 6 viikon aikana, tai jos sairaus pahenee ota yhteys lääkäriisi.

Aloita <Kauppanimi> käyttö pitkäaikaishoidossa heti ensioireiden ja ihomuutosten (punoitus ja kutina) ilmaantuessa. Tämä estää oireiden kehittymisen vaikeiksi leahduksiksi. Jos oireet ja ihomuutokset palaavat, aloita hoito uudestaan.

Jos käytät enemmän <Kauppanimi> kuin Sinun pitäisi

Jos levität iholle emulsiovoidetta enemmän kuin tarvitset, pyyhi se pois.

Jos unohdat käyttää <Kauppanimi>

Jos unohdat levittää emulsiovoidetta, tee se niin pian kuin mahdollista ja jatka sitten tavallisen annosteluohjeen mukaan.

Jos vahingossa nielet <Kauppanimi> emulsiovoidetta

Jos Sinä tai joku muu vahingossa nielee emulsiovoidetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

<Kauppanimi> yleisimpiä haittavaikutuksia ovat hoidettavan ihoalueen reaktiot (esim. epämiellyttävä tunne). Tällaiset reaktiot ovat yleensä lieviä/keskivaikeita, ilmenevät hoidon alussa ja kestävät vain vähän aikaa.

Erittäin yleiset haittavaikutukset (useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

Lämmöntunne/polttava tunne hoidettavalla ihoalueella.

Yleiset haittavaikutukset (alle yhdellä potilaalla kymmenestä, mutta useammalla kuin yhdellä sadasta):

Ihon ärsytys, kutina ja punoitus hoidettavalla ihoalueella. Ihon infektiot (esim. follikuliitti).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä potilaalla sadasta, mutta useammalla kuin yhdellä tuhannesta):

Ihon infektiot kuten märkärupi (ihon bakteeri-infektio), herpes simplex (yskänrokko), herpes zoster (vyöruusu), herpes simplex-ihottuma (eczema herpeticum), ontelosyylä (ihon virusinfektio), syylät ja furunkkelit (märkäpesäkkeet). Hoidettavan ihoalueen oireet kuten ihottuma, kipu, pistelevä tunne, ihon lievä hilseily, kuivuminen, turvotus ja ihottumaoireiden paheneminen.

Harvinaiset haittavaikutukset (alle yhdellä potilaalla tuhannesta, mutta useammalla kuin yhdellä kymmenestä tuhannesta):

Kasvojen punoitus, ihottuma, kuumotus, kutina tai turvotus pian alkoholin nauttimisen jälkeen.

Allergiset ihoreaktiot (esim. turvotus, kutina tai punoitus).

<Kauppanimi> käyttäneillä potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu pahanlaatuisia muutoksia, lymfooma ja ihosyöpä mukaan lukien. Tämänhetkisen tutkimustiedon valossa yhteyttä <Kauppanimi>-emulsiovoiteen käyttöön ei ole voitu vahvistaa mutta ei täysin kiistääkään.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

5. <KAUPPANIMI> EMULSIOVOITEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Säilytä alle 25°C.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Pidä putkilo tiukasti suljettuna.

Älä käytä pakkauksessa ja putkilossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Avattu putkilo tulee käyttää 12 kuukauden kuluessa. Sinulle voi olla hyödyksi kirjoittaa putkilon avaamispäivämäärä pahvipakkauksessa olevaan tilaan.

6. MUUTA TIETOA

Jos Sinulla on kysymyksiä tai olet epävarma mistä tahansa lääkkeeseesi liittyvästä asiasta, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

Tekstin muuttamispäivämäärä:

<Kauppanimi> emulsiovoide:

Mitä <Kauppanimi> emulsiovoide sisältää

<Kauppanimi> emulsiovoiteen vaikuttava aine on pimokrolimuusi.

<Kauppanimi> emulsiovoiteen muut aineet ovat: keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit, oleyylialkoholi, propyleeniglykoli, stearyylialkoholi, setyylialkoholi, mono- ja diglyseridit, natriumsetostearyylisulfaatti, bentsyylialkoholi, vedetön sitruunahappo, natriumhydroksidi, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Täytetään kansallisesti]

<Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:>

<{jäsenvaltion nimi}> <{Kauppanimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{Kauppanimi }>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {MM/YYYY}

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimien kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

1. Viestintäsuunnitelma

Myyntiluvan haltijoiden on toteutettava kattava viestintäsuunnitelma, jota ei ole tarkoitettu myynninedistämiseen mutta joka tavoittaa niin lääkkeen määrääjät kuin potilaatkin, pimekrolimuusin hyväksytyn käyttöaiheen mukaisen oikean käytön korostamiseksi, sen neuvomiseksi, milloin voiteen käyttö on aloitettava ja lopetettava ja miten voiteen annostelu suhteutetaan sairauteen, sekä varoittamiseksi alkuperäistarkoituksesta poikkeavasta käytöstä (ikäryhmät ja suuren riskin ryhmät).

Myyntiluvan haltijoiden on osana riskinhallintasuunnitelmaa toimitettava ennen jakelua viitejäsenvaltiolle lääkkeen määrääjille ja potilaille tarkoitetun koulutusmateriaalin lopulliset kappaleet.

Terveystieteiden alan ammattilaisille on lähetettävä asiasta kirje 3. huhtikuuta 2006.

2. Lymfoomatutkimus

Myyntiluvan haltijoiden on uusittava lymfoomatutkimus vuonna 2009 ja ilmoitettava tuloksista viitejäsenvaltiolle.

3. Rekisteritutkimus (C2311)

Myyntiluvan haltijoiden on annettava viitejäsenvaltiolle puolen vuoden välein tietoja 10-vuotisesta etenevästä epäkokeellisesta kohorttitutkimuksesta, jossa arvioidaan systeemistä syöpäriskiä pediatriisilla potilailla.

4. Tutkimus C2308

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava uusi analyysi tämän tapaus-verrokkitutkimuksen tiedoista, jotta voidaan arvioida muiden ihosyöpien kuin melanooman riski. Aikatauluihin vaikuttaa uuden analyysin laajuus, joka selvitetään viitejäsenvaltion kanssa.

5. Farmakologiset/mekanistiset tutkimukset

Myyntiluvan haltijoiden on ilmoitettava kaikkien suunniteltujen mekanististen tutkimusten tuloksista osana riskinhallintasuunnitelmaa. Näiden tulosten perusteella on käsiteltävä uudelleen jatkotutkimusten tarvetta viitejäsenvaltion kanssa.

6. Riippumaton DSMB

Myyntiluvan haltijat perustavat riippumattoman DSMB:n (Data Safety Monitoring Board; tietojen turvallisuutta valvova lautakunta), joka arvioi pimekrolimuusin turvallisuutta puolen vuoden välein kaikkien kliinististä tutkimuksista, farmakoepidemiologiasta ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä seurannasta saatavien turvallisuustietojen perusteella. DSMB koostuu dermatologiaan, pediatriaan, immunologiaan, epidemiologiaan ja onkologiaan erikoistuneista riippumattomista lääkäreistä. Se kokoontuu kaksi kertaa vuodessa ja tutkii kaikki pimekrolimuusia koskevat kliinististä tutkimuksista ja farmakoepidemiologiasta saadut tiedot sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut turvallisuustiedot. DSMB julkaisee puolen vuoden välein asiantuntijaraportin, joka toimitetaan EU:n kaikille toimivaltaisille viranomaisille ja liitetään turvallisuusraporttiin (PSUR). Ensimmäinen asiantuntijaraportti julkaistaan vuonna 2007, ja tätä vaatimusta arvioidaan uudelleen säännöllisesti.

7. Potilaiden HIV-status, HTLV-1 T-solulyymfoomissa ja EVB-status B-solulyymfoomissa

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava immuunistatusta ja serologiaa koskevat tiedot, jos niitä on saatavilla, ilmoittaessaan yksittäisistä tuumoreista sääntelyviranomaisille ja määräaikaissa turvallisuusraporteissa (PSUR).

8. Turvallisuusraportit (PSUR)

Myyntiluvan haltijoiden on edelleen toimitettava turvallisuusraportti (PSUR) puolen vuoden välein. Tätä vaatimusta arvioidaan uudelleen säännöllisesti.

Tuumori- ja vyöruusutapauksia on seurattava, ja niistä on annettava säännöllisesti tietoa turvallisuusraporteissa (PSUR).

9. Riskinhallintasuunnitelma

Myyntiluvan haltijoiden on toimitettava viitejäsenvaltiolle täydellinen riskinhallintasuunnitelma asiakirjan "Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005)" mukaisesti.

10. Pimekrolimuusin käyttö EU:ssa verrattuna Yhdysvaltoihin

Myyntiluvan haltijoiden on selitettävä pimekrolimuusin käytön ilmeiset erot Yhdysvaltojen ja EU:n välillä.

11. Alkuperäistarkoituksesta poikkeavan käytön mittaaminen potilailla, joilla ei ole atooppista ihottumaa

Myyntiluvan haltijoiden on mitattava Elidelin käyttöä potilailla, joilla ei ole atooppista ihottumaa, ja niiden on ilmoitettava havainnoista vuosittain. Tämän on katettava kaikki ikäryhmät, mukaan luettuina alle 2-vuotiaat.

12. Alkuperäistarkoituksesta poikkeavan käytön mittaaminen alle 2-vuotiailla potilailla, joilla on atooppinen ihottuma

Myyntiluvan haltijoiden on mitattava pimekrolimuusin alkuperäistarkoituksesta poikkeavaa käyttöä alle 2-vuotiailla potilailla.