

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)  
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI  
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) DELL'  
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<b>Stato membro</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome di fantasia</b>	<b>Dosaggio</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Via di somministrazione</b>
<b>Austria</b>	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Austria	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Belgio</b>	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgio	Elidel 1%	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Belgio</b>	Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgio	Isaplic 1%	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Repubblica Ceca</b>	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Repubblica Ceca	Elidel 1% Krém	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Cipro</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cipro	Elidel cream 1%	1%	Crema 15 g	Uso cutaneo
<b>Cipro</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cipro	Elidel cream 1%	1%	Crema 30 g	Uso cutaneo

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

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

<b>Islanda</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Danimarca	Elidel cream 1%	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Italia</b>	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Italia</b>	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italia	Ombex	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Lettonia</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Lituania</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlandia	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Lussemburgo</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Germania	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Malta</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Regno Unito	Elidel	1% w/w	Crema	Uso cutaneo

<b>Norvegia</b>	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvegia	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Polonia</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Germania	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Portogallo</b>	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Aregen	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Portogallo</b>	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portogallo	Elidel	10 mg/g	Crema	Uso cutaneo
<b>Slovacchia</b>	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Repubblica Ceca	Elidel 1%	10mg in 1g (1%)	Crema	Uso cutaneo
<b>Slovenia</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Germania	Elidel	1%	Crema	Uso cutaneo
<b>Spagna</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spagna	Elidel 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutaneo

<b>Spagna</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spagna	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutaneo
<b>Spagna</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spagna	Rizan 1 % cream	1 %	Crema	Uso cutaneo
<b>Svezia</b>	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Svezia	Elidel	1% crema	Crema	Uso cutaneo
<b>Paesi Bassi</b>	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Paesi Bassi	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg per g	Crema	Uso cutaneo
<b>Regno Unito</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Regno Unito	Elidel 1% Cream	1% w/w	Crema	Uso cutaneo

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE  
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI PRESENTATI  
DALL'EMEA**



## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI PIMECROLIMUS (vedi allegato I)

Pimecrolimus è un inibitore della calcineurina approvato come formulazione in crema all'1%. Pimecrolimus è stato inizialmente approvato per il trattamento a breve termine dei segni e dei sintomi della dermatite topica da lieve a moderata in pazienti a partire dai 2 anni di età e per il trattamento intermittente di lungo termine per prevenire le riacutizzazioni.

La Danimarca ha chiesto al CHMP di esprimere un parere sul profilo rischi/benefici di pimecrolimus, in considerazione soprattutto degli aspetti relativi all'efficacia e alla sicurezza a fronte del potenziale rischio di neoplasie. Il CHMP, in seguito a tale richiesta, ha revisionato i dati sull'efficacia e i dati disponibili sul problema di sicurezza menzionato, comprese le relazioni redatte successivamente all'immissione in commercio del prodotto e le informazioni raccolte da studi non clinici, sperimentazioni cliniche e studi epidemiologici.

Per quanto concerne l'efficacia, pimecrolimus è meno efficace rispetto alla terapia primaria (corticosteroidi topici). Pertanto, il CHMP ha raccomandato la restrizione delle indicazioni terapeutiche ai pazienti in cui il trattamento con corticosteroidi topici è sconsigliabile o impossibile per ragioni diverse. Tra queste si annoverano l'intolleranza ai corticosteroidi topici, il mancato effetto dei corticosteroidi e l'uso su volto e collo, dove il trattamento prolungato intermittente con corticosteroidi topici può essere inopportuno.

L'esposizione sistemica prolungata a intensa immunosoppressione nei pazienti trapiantati dopo la somministrazione sistemica di inibitori della calcineurina è stata associata a un accresciuto rischio di sviluppo di linfomi e tumori cutanei maligni. L'esposizione sistemica viene limitata con l'uso topico di pimecrolimus. Tuttavia, non si può escludere un effetto immunosoppressivo locale a livello cutaneo.

Casi di neoplasie maligne (compresi il linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) e i tumori cutanei) sono stati segnalati durante lo sviluppo clinico e l'esperienza post-immissione in associazione all'uso topico di pimecrolimus. Le neoplasie maligne riferite erano molto diverse in termini di origine e localizzazione. Diversa è stata anche, in tutti i casi, la durata dell'esposizione a pimecrolimus crema nel periodo precedente la diagnosi di tumore maligno, al punto che non è stato possibile individuare alcuna tendenza specifica. Il CHMP è concorde che questi tumori cutanei maligni possono simulare la dermatite topica e che, pertanto, può essere difficile diagnosticarli. Tuttavia, dopo aver esaminato i dati disponibili, il CHMP ha concluso che non è possibile escludere un'associazione con l'impiego di pimecrolimus.

Il CHMP ha anche valutato i dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche e dagli studi epidemiologici. In questa fase il CHMP è del parere che i dati prodotti dagli studi epidemiologici riferiti non consentano di trarre conclusioni sul potenziale rischio di neoplasie maligne. In generale, questi dati non sono conclusivi e gli studi mostrano dei punti deboli, che ne limitano l'interpretazione. Tra le ragioni principali vi sono i tempi troppo brevi d'esposizione, i periodi troppo brevi di follow-up e alcune lacune a livello metodologico. I disegni di alcuni studi sono stati modificati e c'è bisogno di tempo perché pimecrolimus sia utilizzato da più soggetti che possano essere osservati per un periodo sufficientemente lungo.

Alla luce dei dati disponibili, il CHMP ha concluso che la sicurezza di pimecrolimus nel lungo termine debba essere ancora stabilita. L'AIC ha già elaborato un piano di monitoraggio della sicurezza per valutare nuovamente la sicurezza di lungo termine di pimecrolimus, compreso un registro dei pazienti pediatrici.

Il CHMP ha infine manifestato i propri timori sul grado di utilizzo topico di pimecrolimus nei bambini di età inferiore ai 2 anni (uso non approvato), nei quali il sistema immunitario è ancora in fase di sviluppo. Pertanto il CHMP chiede all'AIC di prendere le dovute misure per garantire che Elidel non venga utilizzato nei pazienti compresi in questa fascia di età.

Il Comitato ha inoltre concluso che le informazioni sul prodotto devono contenere le avvertenze sul potenziale rischio di tumori maligni e fare riferimento all'impiego del medicinale come terapia di seconda linea.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI**

### **Considerato che:**

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti pimecrolimus topico;
- il Comitato ha considerato che pimecrolimus crema è efficace nel trattamento della dermatite atopica da lieve a moderata; tuttavia, il Comitato ha considerato che le indicazioni terapeutiche debbano essere limitate ai pazienti nei quali il trattamento con corticosteroidi topici non sia raccomandabile o possibile;
- il Comitato ha preso atto che sono stati segnalati casi di eventi maligni (compresi tumori cutanei e linfomi) a carico di pazienti in trattamento con pimecrolimus crema; sulla scorta dei dati disponibili (tra cui dati preclinici, clinici ed epidemiologici) il CHMP ha concluso che non è possibile escludere una potenziale associazione con pimecrolimus ed è pertanto necessario raccogliere altri dati per garantire un profilo di sicurezza nel lungo termine accettabile;
- il Comitato, di conseguenza, ha considerato il profilo rischi/benefici dei medicinali contenenti pimecrolimus crema favorevole nel "trattamento dei pazienti a partire dai 2 anni di età con dermatite atopica da lieve a moderata in cui il trattamento con corticosteroidi topici non sia raccomandabile o possibile per una serie di ragioni. Tra queste si annoverano l'intolleranza ai corticosteroidi topici, il mancato effetto dei corticosteroidi e l'uso su volto e collo, dove il trattamento prolungato intermittente con corticosteroidi topici può essere inopportuno". Inoltre il Comitato ha concluso che le seguenti informazioni debbano essere inserite nei Riassunti delle caratteristiche del prodotto e nelle relative sezioni dei foglietti illustrativi:
  - Il trattamento con pimecrolimus crema deve essere iniziato soltanto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.
  - Il trattamento non deve essere continuativo, ma intermittente.
  - Una dichiarazione in cui si sottolinea che pimecrolimus non deve essere applicato su lesioni che sono considerate potenzialmente maligne o premaligne.
  - Pimecrolimus crema non deve essere somministrato a pazienti adulti o bambini immunocompromessi.
  - Una dichiarazione che pimecrolimus crema non deve essere somministrato nei bambini al di sotto dei 2 anni.
  - Una dichiarazione che dia conto dei casi di lesioni maligne segnalati nel periodo successivo all'immissione in commercio.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda di confermare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I per i quali figurano nell'allegato III le modifiche alle relative sezioni dei Riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi.

### **ALLEGATO III**

**NB: Questo allegato III (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto , Etichettatura e Foglio illustrativo) è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti pimecrolimus. Il testo era quello valido all'epoca.**

**Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'allegato III come stabilito. Questo allegato III potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

<Nome di fantasia>

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 g di crema contiene 10 mg di pimecrolimus.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Crema

Biancastra ed omogenea.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dei pazienti con dermatite atopica lieve o moderata dai 2 anni di età in poi quando il trattamento con corticosteroidi topici non è raccomandabile o non è possibile. Ciò può includere:

- Intolleranza ai corticosteroidi topici.
- Mancanza di efficacia dei corticosteroidi topici.
- Utilizzo sul volto e sul collo quando il trattamento intermittente a lungo termine con corticosteroidi topici può essere inappropriato.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con <Nome di fantasia> deve essere iniziato da medici con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica.

<Nome di fantasia> può essere utilizzato per il trattamento a breve termine dei segni e dei sintomi dell'eczema atopico e ad intermittenza per la prevenzione a lungo termine dell'insorgenza di riacutizzazioni.

<Nome di fantasia> deve essere applicato all'insorgenza dei primi segni e sintomi della dermatite atopica. <Nome di fantasia> deve essere applicato solamente su aree cutanee affette da dermatite atopica. Nel corso di riacutizzazioni, <Nome di fantasia> deve essere utilizzato per il più breve tempo possibile. Non appena i segni ed i sintomi si risolvono il paziente o il personale sanitario deve interrompere il trattamento. Il trattamento deve essere intermittente, a breve termine e non continuativo. <Nome di fantasia> deve essere applicato in strato sottile sulla parte di cute affetta due volte al giorno.

Dati derivanti da studi clinici supportano il trattamento a intermittenza con <Nome di fantasia> fino a 12 mesi.

Se non si verificano miglioramenti dopo 6 settimane, o in caso di esacerbazione della malattia, il trattamento con <Nome di fantasia> deve essere interrotto. La diagnosi di dermatite atopica deve essere rivalutata e vanno considerate ulteriori alternative terapeutiche.

## **Adulti**

Applicare uno strato sottile di <Nome di fantasia> sulla parte di cute affetta due volte al giorno e massaggiare delicatamente. Trattare con <Nome di fantasia> ogni area affetta fino a completa scomparsa della lesione e poi interrompere il trattamento.

<Nome di fantasia> può essere applicato su qualunque area cutanea, compresi viso, collo e zone intertriginose, ad eccezione delle membrane mucose. <Nome di fantasia> non deve essere applicato in situazioni di bendaggi occlusive (vedere paragrafo 4.4 “Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso”).

Nel trattamento a lungo termine della dermatite atopica (eczema), <Nome di fantasia> deve essere applicato all’insorgenza dei primi segni e sintomi di dermatite atopica per prevenire l’insorgenza di riacutizzazioni. <Nome di fantasia> deve essere applicato due volte al giorno.

Subito dopo l’applicazione di <Nome di fantasia> è possibile utilizzare creme emollienti.

## **Pazienti pediatrici**

L’uso di <Nome di fantasia> non è raccomandato nei pazienti al di sotto di 2 anni di età finché ulteriori dati non siano resi disponibili.

Per i bambini (2-11 anni) e gli adolescenti (12-17 anni) la posologia e la modalità di somministrazione sono le medesime dei soggetti adulti.

## **Pazienti anziani**

La dermatite atopica (eczema) si riscontra raramente in pazienti di età superiore ai 65 anni. Gli studi clinici condotti con <Nome di fantasia> non includevano un numero di pazienti sufficienti di questa fascia di età per poter determinare se la loro risposta sarebbe stata diversa rispetto a quella dei pazienti più giovani.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al pimecrolimus, altri macrolattami o a uno qualsiasi degli eccipienti. Per l’elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego**

<Nome di fantasia> crema non deve essere utilizzato in pazienti con immunodeficienze congenite o acquisite o in pazienti in terapia con agenti che causano immunosoppressione.

Non sono noti gli effetti del trattamento a lungo termine sulla risposta immunitaria locale cutanea e sull’incidenza di tumori maligni cutanei. <Nome di fantasia> non deve essere applicato su lesioni cutanee potenzialmente maligne o pre-cancerose.

<Nome di fantasia> non deve essere applicato su aree affette da infezioni virali cutanee acute (*herpes simplex*, pox virus).

Non sono stati condotti studi sull’efficacia e la sicurezza di <Nome di fantasia> nel trattamento di lesioni eczematose infettate. Prima di iniziare il trattamento con <Nome di fantasia>, è necessario curare le infezioni presenti sull’area da trattare.

Dal momento che i pazienti con dermatite atopica sono predisposti a contrarre infezioni superficiali cutanee includendo l’eczema erpetico (eruzione varicelliforme di Kaposi), il trattamento con <Nome di fantasia> può essere associato ad un aumentato rischio di contrarre infezioni cutanee virali da *herpes simplex*, o eczema erpetico (che si manifesta con una rapida diffusione di lesioni vescicolari ed erosive). In presenza di infezioni cutanee da *herpes simplex*, interrompere il trattamento con <Nome di fantasia> al sito di infezione finché l’infezione virale non sia stata eliminata.

Pazienti affetti da dermatite atopica grave possono sviluppare, nel corso del trattamento con <Nome di fantasia>, un aumento del rischio di contrarre infezioni batteriche della cute (impetigine).

L'uso di <Nome di fantasia> può causare l'insorgenza di reazioni lievi e transitorie nel sito di applicazione, come sensazione di calore e/o bruciore. Se la reazione locale al sito di applicazione è grave, il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere rivalutato.

Deve essere evitato il contatto con gli occhi e le membrane mucose. In caso di applicazione accidentale su queste zone, ripulirle con cura e/o risciacquare accuratamente.

Il medico deve suggerire al paziente un appropriato metodo di protezione solare, come la minimizzazione del tempo di esposizione al sole, l'uso di un prodotto con filtro di protezione e la copertura della cute con un indumento appropriato (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

<Nome di fantasia> contiene alcool cetilico ed alcool stearilico che possono causare reazioni cutanee locali. <Nome di fantasia> contiene anche glicol propilenico, che può causare irritazione della pelle.

<Nome di fantasia> contiene la sostanza attiva pimecrolimus, un inibitore della calcineurina. In pazienti trapiantati, l'esposizione sistemica prolungata a immunosoppressione intensa in seguito a somministrazione di inibitori della calcineurina per via sistemica è stata associata ad un aumento del rischio di sviluppare linfomi e tumori maligni cutanei.

Sono stati riportati in pazienti in trattamento con pimecrolimus crema casi di tumori maligni, compresi linfomi cutanei ed altri tipi di linfomi, e di cancro cutanei (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia, pazienti affetti da dermatite atopica in trattamento con <Nome di fantasia> non presentavano concentrazioni sistemiche significative di pimecrolimus.

#### **Popolazione che potenzialmente può sviluppare un rischio maggiore di esposizione sistemica.**

<Nome di fantasia> non è stato studiato in pazienti affetti da sindrome di Netherton. A causa del possibile aumento dell'assorbimento sistemico del pimecrolimus, <Nome di fantasia> non è raccomandato in pazienti affetti da sindrome di Netherton.

Dato che la sicurezza di <Nome di fantasia> nei pazienti eritrodermici non è stata stabilita, non se ne raccomanda l'uso in tale popolazione.

L'uso di <Nome di fantasia> in pazienti con bendaggi occlusivi non è stato studiato. È sconsigliato l'uso di bendaggi occlusivi.

In pazienti con cute gravemente infiammata e/o danneggiata, le concentrazioni sistemiche possono essere maggiori.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Potenziali interazioni tra <Nome di fantasia> e altri prodotti medicinali non sono state valutate sistematicamente. Il pimecrolimus è metabolizzato esclusivamente dal citocromo CYP 450 3A4. Grazie al suo minimo assorbimento, eventuali interazioni di <Nome di fantasia> con prodotti medicinali ad uso sistemico non dovrebbero manifestarsi (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

I dati a disposizione indicano che <Nome di fantasia> può essere somministrato contemporaneamente ad antibiotici, antistaminici e corticosteroidi (orali/nasali/inalati).

Grazie al suo minimo assorbimento, è improbabile che si verifichi una potenziale interazione sistemica con i vaccini. Tuttavia, tale interazione non è stata studiata. Pertanto, in pazienti con malattia presente in forma estesa, si raccomanda di somministrare i vaccini nei periodi liberi dal trattamento.

Non vi sono studi sull'uso in associazione a terapie immunosoppressive somministrate per l'eczema atopico come UVB, UVA, PUVA, azatioprina e ciclosporina A.

<Nome di fantasia> negli animali non ha potenziale fotocarcinogenico (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia, dato che l'effetto nell'uomo non è noto, durante l'applicazione di <Nome di fantasia> si raccomanda di evitare un'esposizione eccessiva della cute ai raggi ultravioletti, inclusa la luce di solarium e le terapie a base di PUVA, UVA o UVB.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del pimecrolimus in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali mediante applicazione cutanea non indicano effetti collaterali diretti o indiretti sullo sviluppo fetale/embrionale. Gli studi condotti sugli animali dopo somministrazione orale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Tuttavia, grazie al minimo assorbimento di pimecrolimus dopo applicazione topica di {Nome di fantasia} (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"), il rischio potenziale per gli uomini è limitato. <Nome di fantasia> tuttavia non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

##### **Allattamento**

Non sono stati condotti studi su animali relativi all'escrezione nel latte dopo applicazione topica e non è stato studiato l'utilizzo di {Nome di fantasia} in donne in allattamento. Non è noto se pimecrolimus è escreto nel latte dopo l'applicazione topica.

Tuttavia, a causa del basso assorbimento di pimecrolimus a seguito di applicazione topica di <Nome di fantasia>, (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"), il rischio potenziale per i soggetti umani è limitato. Usare cautela quando <Nome di fantasia> è somministrato in donne in allattamento.

Le donne che allattano possono usare <Nome di fantasia> ma non devono applicare <Nome di fantasia> sul seno per evitare una involontaria assunzione orale da parte del neonato.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

<Nome di fantasia> non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi più comuni sono costituiti dalle reazioni al sito di applicazione, riscontrate in circa il 19% dei pazienti trattati con <Nome di fantasia> e nel 16% dei pazienti dei gruppi di controllo. Tali reazioni in genere si sono verificate all'inizio del trattamento ed erano di grado leggero/moderato e di breve durata.

*Frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000 < 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ , compresi casi isolati).*

- molto comuni: bruciore al sito di applicazione.
- comuni: reazioni al sito di applicazione (irritazioni, prurito ed eritema), infezioni cutanee (follicoliti).
- non comune: foruncoli, impetigine, *herpes simplex*, *herpes zoster*, dermatite da *herpes simplex* (eczema herpeticum), mollusco contagioso, papilloma cutaneo, problemi al sito di applicazione quali rash, dolore, parestesia, desquamazione, secchezza, edema, aggravamento della patologia di base.
- rari: intolleranza all'alcool (nella maggior parte dei casi rossore, rash, sensazione di bruciore, prurito o gonfiore che si sono verificati poco dopo l'assunzione di alcool), reazioni allergiche cutanee (es. dermatite, orticaria).

Post marketing: in pazienti in trattamento con pimecrolimus crema sono stati riportati casi di tumori maligni, compresi tumori cutanei e altri tipi di linfoma, e cancri cutanei (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non c'è esperienza di sovradosaggio con <Nome di fantasia>.

Non sono stati riportati casi di ingestione accidentale del farmaco.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri dermatologici, codice ATC: D11AX15

##### **Farmacologia non clinica**

Il pimecrolimus è un derivato macrolattamico lipofilico dall'ascomicina ad azione antinfiammatoria ed è un inibitore selettivo cellulare della produzione e del rilascio di citochine proinfiammatorie.

Il pimecrolimus si lega con alta affinità alla macrofilina-12 ed inibisce la calcineurina fosfatasi calcio dipendente. Conseguentemente, il pimecrolimus blocca la sintesi delle citochine infiammatorie nei linfociti T.

Il pimecrolimus mostra un'elevata attività antinfiammatoria nei modelli animali di infiammazione cutanea dopo applicazione topica e sistemica. Nel modello suino di dermatite allergica da contatto, il pimecrolimus somministrato per via topica è efficace quanto i corticosteroidi di elevata potenza. A differenza dei corticosteroidi, il pimecrolimus non causa atrofia della pelle nei suini e non ha azione sulle cellule di Langerhans nei modelli murini.

Il pimecrolimus non danneggia la risposta immunitaria primaria né ha azione sui linfonodi nei modelli murini di dermatite allergica da contatto. Il pimecrolimus somministrato per via topica rispetto ai corticosteroidi penetra nella cute dei soggetti umani in maniera molto simile ma vi si diffonde molto meno, evidenziando un potenziale molto basso di assorbimento sistemico di pimecrolimus.

Concludendo il pimecrolimus ha un profilo farmacologico selettivo per la cute che differisce da quello dei corticosteroidi.

##### **Dati clinici**

Il profilo di efficacia e sicurezza di <Nome di fantasia> è stato studiato in oltre 2.000 pazienti inclusi neonati ( $\geq 3$  mesi di età), bambini, adolescenti e adulti in studi di fase II e fase III. Oltre 1.500 di questi pazienti sono stati trattati con <Nome di fantasia> e più di 500 hanno ricevuto un trattamento di controllo, per esempio un veicolo indistinguibile da <Nome di fantasia> e/o corticosteroidi topici.

##### **Trattamento a breve termine (acuto):**

*Bambini e adolescenti:* Sono stati condotti due studi di 6 settimane, controllati con veicolo, su un totale di 403 pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 17 anni. Ai pazienti è stata somministrato <Nome di fantasia> due volte al giorno. I dati dei due studi sono stati riuniti.

*Neonati:* È stato condotto uno studio di 6 settimane simile al precedente su 186 pazienti di età compresa tra i 3 e i 23 mesi.

Nei tre studi della durata di 6 settimane i risultati relativi all'efficacia all'endpoint erano i seguenti:



Endpoint	Criteri	Bambini e adolescenti			Neonati		
		{Nome di fantasia} 1% (N=267)	Veicolo (N=136)	p	{Nome di fantasia} 1% (N=123)	Veicolo (N=63)	p
IGA*:	Chiara o quasi chiara <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Miglioramento <sup>2</sup>	59,9%	33%	Non rilevato	68%	40%	Non rilevato
Prurito:	Assente o lieve	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Complessivo (cambiamento medio %) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Testa/Collo (cambiamento medio %) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\* Investigators Global Assessment – Valutazione Globale del Ricercatore  
° Eczema Area Severity Index (EASI – Indice Gravità Area Eczema): cambiamento medio % nei segni clinici (eritema, infiltrazioni, escoriazioni, lichenificazioni) e area superficie corporea coinvolta  
<sup>1</sup>: p basato sul test CMH stratificato per centro  
<sup>2</sup> Miglioramento=IGA inferiore rispetto alle caratteristiche di partenza  
<sup>3</sup>: p basato sul modello ANCOVA di EASI all’endpoint del Giorno 43, con centro e trattamento come fattori ed EASI basale (Giorno 1) come covariata;

Un miglioramento significativo del prurito è stato osservato durante la prima settimana di trattamento nel 44% di bambini e adolescenti e nel 70% dei neonati.

*Adulti:* <Nome di fantasia> era meno efficace del betametasono-17-valerato allo 0,1% nel trattamento a breve termine (3 settimane) di adulti con dermatite atopica di grado da moderato a grave.

### Trattamento a lungo termine

Sono stati condotti due studi in doppio cieco sul trattamento a lungo termine della dermatite atopica su 713 bambini e adolescenti (2-17 anni) e 251 neonati (3-23 mesi). L’uso di <Nome di fantasia> è stato valutato come terapia di base.

<Nome di fantasia> è stato somministrato ai primi segni e sintomi di prurito e arrossamento per prevenire la progressione delle riacutizzazioni della dermatite atopica. Il trattamento con corticosteroidi topici di media potenza è stato iniziato solo in caso di grave riacutizzazione della malattia non controllata da <Nome di fantasia>. Quando è stata iniziata la terapia con corticosteroidi per il trattamento delle riacutizzazioni, la terapia con <Nome di fantasia> è stata sospesa. Il gruppo di controllo è stato trattato con un veicolo indistinguibile da <Nome di fantasia> al fine di mantenere la “cecità” dello studio.

Entrambi gli studi hanno evidenziato una riduzione significativa nell’incidenza delle riacutizzazioni ( $p < 0,001$ ) a favore del trattamento con <Nome di fantasia>; il trattamento con <Nome di fantasia> ha mostrato una migliore efficacia in tutte le valutazioni secondarie (Indice Gravità Area Eczema, Valutazione Globale del Ricercatore, valutazione del soggetto); dopo una settimana di trattamento con <Nome di fantasia> il prurito era sotto controllo. Un numero maggiore di pazienti trattati con <Nome di fantasia> ha completato una cura di 6 mesi [bambini (61% <Nome di fantasia> vs 34% controllo), neonati (70% <Nome di fantasia> vs 33% controllo)] e di 12 mesi in assenza di riacutizzazioni [bambini (51% <Nome di fantasia> vs 28% controllo), neonati (57% <Nome di fantasia> vs 28% controllo)].

<Nome di fantasia> permette un risparmio nell’utilizzo di corticosteroidi topici: un numero maggiore di pazienti sottoposti a trattamento con <Nome di fantasia> non ha usato corticosteroidi durante i 12 mesi [bambini (57% {Nome di fantasia} vs 32% controllo), neonati (64% <Nome di fantasia> vs 35% controllo)]. L’efficacia di <Nome di fantasia> si è mantenuta nel tempo.

È stato inoltre condotto uno studio di 6 mesi, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllato con veicolo, dal disegno simile, su 192 pazienti adulti affetti da dermatite atopica da moderata a grave. Un farmaco corticosteroide topico è stato utilizzato nel  $14,2 \pm 24,2\%$  dei giorni del periodo di trattamento di 24 settimane nel gruppo <Nome di fantasia> e nel  $37,2 \pm 34,6\%$  dei giorni nel gruppo di controllo ( $p < 0,001$ ). Il 50,0 % dei pazienti trattati con <Nome di fantasia> non ha accusato l'insorgenza di riacutizzazioni rispetto al 24,0 % dei pazienti randomizzati del gruppo di controllo.

E' stato condotto uno studio clinico in doppio cieco della durata di un anno in pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave al fine di confrontare <Nome di fantasia> con la crema a base di triamcinolone acetone 0,1% (per il tronco e le estremità) più la crema a base di idrocortisone acetato 1% (per il volto, il collo e le zone intertriginose). Sia <Nome di fantasia> che i corticosteroidi topici sono stati utilizzati senza restrizioni. Metà dei pazienti del gruppo di controllo ha ricevuto corticosteroidi topici per più del 95% della durata dello studio. <Nome di fantasia> era meno efficace della crema di triamcinolone acetone 0,1% (per il tronco e le estremità) più la crema di idrocortisone acetato 1% (per il volto, il collo e le zone intertriginose) nel trattamento a lungo termine (52 settimane) di pazienti adulti con dermatite atopica da moderata a grave.

Studi clinici a lungo termine sono stati della durata di 1 anno. Non ci sono dati clinici oltre un anno di trattamento.

Non è stata studiata una frequenza di somministrazione maggiore a due volte al giorno.

### **Studi specifici**

Gli studi di tollerabilità condotti hanno evidenziato che {Nome di fantasia} non ha dimostrato avere potenziale fotosensibilizzante, fototossico o sensibilizzante per contatto, né hanno dimostrato irritazioni cumulative.

Sono stati condotti studi sul potenziale atrofogenico di <Nome di fantasia> in soggetti umani confrontandola con steroidi topici di potenza media ed elevata (betametasone-17-valerato crema allo 0,1%, triamcinolone acetone crema allo 0,1%) e con un veicolo in sedici volontari sani sottoposti a un trattamento di 4 settimane. Entrambi i corticosteroidi topici hanno indotto una significativa riduzione nello spessore cutaneo misurato mediante ecografia, mentre <Nome di fantasia> e il relativo veicolo non hanno provocato alcuna riduzione dello spessore cutaneo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Dati relativi agli animali**

La biodisponibilità di pimecrolimus nei "minipigs" successiva ad una singola dose dermica (sommministrata per 22 ore in condizioni di bendaggio semi-occlusivo) era pari allo 0,03%. La quantità di sostanza attiva-materiale correlato è rimasto praticamente costante nella pelle al sito di applicazione (quasi esclusivamente pimecrolimus immodificato) per 10 giorni.

### **Dati in soggetti umani**

#### **Assorbimento nei soggetti adulti**

L'esposizione sistemica al pimecrolimus è stata studiata in 12 soggetti adulti con dermatite atopica che sono stati sottoposti a trattamento con <Nome di fantasia> due volte al giorno per 3 settimane. L'area di superficie corporea (Body Surface Area - BSA) affetta era pari al 15-59%. Il 77,5% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml e il 99,8% dei campioni complessivi era inferiore a 1 ng/ml. La maggiore concentrazione plasmatica di pimecrolimus è stata di 1,4 ng/ml in un paziente.

In 40 pazienti adulti sottoposti a trattamento con <Nome di fantasia>, sino a un anno, e che presentavano all'inizio una BSA colpita pari al 14-62%, il 98% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml. Una concentrazione ematica massima di 0,8 ng/ml è stata registrata in soli 2 pazienti sottoposti a un trattamento di 6 settimane. Nei pazienti sottoposti a

trattamento di 12 mesi non si è registrato alcun aumento della concentrazione plasmatica nel tempo. In 8 pazienti adulti affetti da dermatite atopica, nei quali i livelli di AUC potevano essere calcolati, i valori AUC<sub>(0-12h)</sub> erano compresi tra 2,5 e 11,4 ng-h/ml.

### **Assorbimento nei bambini**

L'esposizione sistemica al pimecrolimus è stata studiata in 58 pazienti pediatriche di età compresa tra i 3 mesi e i 14 anni. L'area di superficie corporea affetta era compresa tra 10-92%. I bambini sono stati sottoposti a trattamento con <Nome di fantasia> due volte al giorno per 3 settimane e 5 di essi sono stati sottoposti a trattamento "secondo necessità" per un anno.

Le concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus erano particolarmente basse rispetto all'estensione delle lesioni trattate o alla durata della terapia e presentavano valori simili a quelli misurati nei pazienti adulti. Circa il 60% delle concentrazioni plasmatiche di pimecrolimus era inferiore a 0,5 ng/ml e il 97% di tutti i campioni era inferiore a 2 ng/ml. Le concentrazioni maggiori, registrate in due pazienti pediatriche di età compresa tra gli 8 mesi e i 14 anni, erano pari a 2,0 ng/ml.

Negli infanti (di età compresa tra i 3 e i 23 mesi), la concentrazione massima misurata è stata di 2,6 ng/ml. Nei 5 bambini sottoposti a trattamento per 12 mesi, le concentrazioni plasmatiche erano particolarmente basse (concentrazione massima di 1,94 ng/ml in 1 paziente). Non si è registrato alcun aumento delle concentrazioni ematiche nel tempo durante i 12 mesi di trattamento.

In 8 pazienti pediatriche di età compresa tra i 2 e i 14 anni i valori AUC<sub>(0-12h)</sub> erano compresi tra 5,4 e 18,8 ng-h/ml. I valori AUC osservati nei pazienti che all'inizio del trattamento presentavano un'area colpita < 40% BSA erano paragonabili a quelli dei pazienti con ≥ 40% BSA.

Negli studi clinici la massima area di superficie corporea trattata era pari al 92% e fino al 100% negli studi di Fase III.

### **Distribuzione, Metabolismo ed Escrezione**

Coerentemente alla selettività cutanea, dopo l'applicazione topica, i livelli di pimecrolimus nel sangue sono molto bassi. Non è stato quindi possibile determinare il metabolismo del pimecrolimus dopo somministrazione topica.

Dopo una somministrazione singola di pimecrolimus radiomarcato per via orale in pazienti sani, il pimecrolimus non modificato era la maggiore sostanza attiva-componente correlato al farmaco presente nel sangue; vi erano poi numerosi metaboliti minori di polarità moderata che sembravano essere il prodotto di O-demetilazione ed ossigenazione.

La radioattività correlata alla sostanza attiva era escreta principalmente mediante le feci (78,4%) e solo in piccola parte (2,5%) era presente nelle urine. Il recupero medio complessivo della radioattività era pari all'80,9%. Il composto progenitore non è stato individuato nelle urine e solo l'1% della radioattività presente nelle feci era riconducibile al pimecrolimus non modificato.

Non sono stati osservati fenomeni di metabolizzazione del pimecrolimus nella cute umana *in vitro*.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, di tossicità riproduttiva e carcinogenesi utilizzando la somministrazione orale hanno prodotto effetti a esposizioni sufficientemente maggiori rispetto a quelle che nell'uomo sono di significato clinico trascurabile. Il pimecrolimus non ha potenziale genotossico, antigenico, fototossico, fotoallergenico o fotocarcinogenico. Applicazioni dermiche effettuate in studi sullo sviluppo embrio/fetale in ratti e conigli e in studi di carcinogenesi in topi e ratti, hanno dato risultati negativi.

In studi di tossicità a dose ripetuta in ratti di sesso maschile e femminile dopo somministrazione orale di 10 o 40 mg/kg/giorno (= da 20 a 60 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica) erano stati osservati effetti sugli organi della riproduzione ed alterazioni delle

funzioni degli ormoni sessuali. Questo viene ripreso dai risultati degli studi sulla fertilità. Il valore al quale non si sono osservati effetti avversi (No Observed Adverse Effect Level – NOEL) relativi alla fertilità negli animali di sesso femminile era pari a 10 mg/kg/giorno (= 20 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica). Negli studi di embriotossicità condotti nei conigli in seguito a somministrazione orale era stata osservata a somministrazioni pari a 20 mg/kg/giorno (= 7 volte l'esposizione massima nei soggetti umani dopo applicazione dermica) una percentuale più elevata di riassorbimento associata a tossicità materna. Il numero medio di feti viventi non era interessato.

In uno studio della durata di 39 settimane di tossicità orale condotto su scimmie si sono osservati a tutti i dosaggi aumenti dose-dipendenti nell'incidenza di linfomi. In pochi animali, in seguito all'interruzione della somministrazione, si sono osservati segni di recupero e/o almeno parziale reversibilità degli effetti. L'impossibilità di definire il NOEL impedisce una valutazione del margine di sicurezza esistente tra una concentrazione non cancerogena per la scimmia e l'esposizione ai pazienti. L'esposizione sistemica a valori di LOAEL pari a 15 mg/kg/die era di 31 volte più alta dell'esposizione massima osservata nei soggetti umani (paziente pediatrico). Non è nota la rilevanza degli effetti osservati per la sicurezza nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trigliceridi a catena media  
Alcool oleico  
Glicole propilenico  
Alcool stearilico  
Alcool cetilico  
Mono e di gliceridi  
Sodio cetostearil solfato  
Alcool benzilico  
Acido citrico anidro  
Sodio idrossido  
Acqua depurata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.  
Dopo la prima apertura del contenitore: 12 mesi.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Tubo di alluminio con laccatura interna protettiva fenol-epossidica e tappo a vite in polipropilene.

Tubi da 15, 30, 60 e 100 grammi.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Contemporaneamente ad <Nome di fantasia> è possibile applicare emollienti (vedere paragrafo 4.2 “Posologia e modo di somministrazione”).

## **7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<<Data di revisione>>

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

{NATURA/TIPO}

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

<{Nome di fantasia}>1% crema

<{Nome (di fantasia) e denominazioni associate (Vedere Allegato I) dosaggio forma farmaceutica}>  
<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

Pimecrolimus

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 g di crema contiene 10 mg di pimecrolimus.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Trigliceridi a catena media, Alcool oleico, Glicole propilenico, Alcool stearilico, Alcool cetilico, Mono e di gliceridi, Sodio cetostearil solfato, Alcool benzilico, Acido citrico anidro, Sodio idrossido, Acqua depurata

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Crema

Tubi da <15>, <30>, <60> e <100> grammi. [Completare con i dati nazionali, laddove appropriato]

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso cutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}



**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

[Completare con i dati nazionali]

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Applicare uno strato sottile di {Nome di fantasia} su tutta la parte di cute affetta.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

<Nome di fantasia> 1% Crema  
Pimecrolimus

Uso cutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto: {numero}

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Tubi da <15>, <30>, <60> e <100> grammi. [Completare con i dati nazionali, laddove appropriato]

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare.

**8. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

{Nome ed indirizzo}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**9. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### <Nome di fantasia> 1% Crema

<{Nome (di fantasia) e denominazioni associate (Vedere Allegato I) dosaggio forma farmaceutica}>  
<[Vedere Allegato I -- Completare con i dati nazionali]>

{pimecrolimus}

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare <Nome di fantasia> crema.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente e non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è <Nome di fantasia> crema e a che cosa serve
2. Prima di usare <Nome di fantasia> crema
3. Come applicare <Nome di fantasia> crema
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare <Nome di fantasia> crema
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È <NOME DI FANTASIA> CREMA E A CHE COSA SERVE**

<Nome di fantasia> crema è una crema bianca, inodore, incolore e facilmente spalmabile che contiene l'1% in peso di pimecrolimus. Non contiene steroidi.

<Nome di fantasia> crema tratta in maniera specifica un'inflammatione della pelle denominata dermatite atopica (eczema). Essa agisce sulle cellule della pelle responsabili dell'inflammatione, dell'arrossamento e del prurito caratteristici dell'eczema.

<Nome di fantasia> crema è disponibile in tubi da 15 g, 30 g, 60 g e 100 g.

La crema è utilizzata per trattare i segni e i sintomi dell'eczema di grado lieve o moderato (es. arrossamento e prurito) in bambini (dai 2 anni di età in poi), adolescenti e adulti. Quando utilizzata per trattare i primi segni e sintomi della malattia, può prevenire gravi riacutizzazioni.

<Nome di fantasia> crema deve essere utilizzata solo dopo che altri medicinali con prescrizione medica o emollienti non le sono stati di aiuto o se il medico le ha raccomandato di non utilizzare altri medicinali con prescrizione medica.

### **2. PRIMA DI USARE <NOME DI FANTASIA> CREMA**

Segua attentamente tutte le istruzioni fornite dal medico.

Legga le seguenti informazioni prima di utilizzare <Nome di fantasia> crema.

#### **Non usi <Nome di fantasia> crema**

- Se è ipersensibile (allergico) a pimecrolimus o ad uno qualsiasi degli eccipienti di <Nome di fantasia> crema.
- Se ha il sistema immunitario indebolito (se è immunocompromesso).

**Faccia attenzione con <Nome di fantasia> crema soprattutto**

<Nome di fantasia> non è approvato per l'uso in bambini di età inferiore ai 2 anni. Pertanto non deve essere utilizzato in questa fascia d'età. Chieda consiglio al medico.

<Nome di fantasia> crema deve essere usata solo per la dermatite atopica. Non utilizzare per altre malattie della pelle.

<Nome di fantasia> crema è solo per uso esterno. Non usarla nel naso, sugli occhi o sulla bocca. Nel caso di applicazione accidentale su queste zone, ripulirle con cura e/o risciacquare accuratamente. Faccia attenzione a non ingerirla, o a portarla accidentalmente all'interno della bocca quando per esempio viene applicata sulle mani.

Non applicare la crema su parti di pelle affette da infezione virale attiva come infezioni da *herpes simplex* o varicella.

Nel caso di infezione della pelle, il medico le chiederà di utilizzare un medicinale appropriato per il trattamento dell'infezione. Si può iniziare il trattamento con <Nome di fantasia>, non appena l'infezione nelle zone trattate è scomparsa. Se, nel corso del trattamento con <Nome di fantasia> appare un'infezione della pelle, informi il medico. Il medico potrà chiederle di interrompere la terapia con <Nome di fantasia> finché l'infezione non sia adeguatamente controllata.

Il trattamento con <Nome di fantasia> può essere associato ad un aumento del rischio di sviluppare una grave infezione della pelle da *herpes simplex* (eczema erpetico). Pertanto informi immediatamente il medico nel caso si formino piaghe dolorose in qualsiasi parte del corpo. Il trattamento con <Nome di fantasia> deve essere interrotto fino a scomparsa dell'infezione.

L'impiego di <Nome di fantasia> può causare l'insorgenza di reazioni nel sito di applicazione come sensazione di calore e/o bruciore. Tali reazioni sono solitamente lievi e durano solo per poco tempo. In caso di reazione grave al sito di applicazione di <Nome di fantasia>, informi immediatamente il medico.

Durante il trattamento con <Nome di fantasia>, non copra la zona di pelle trattata con bendaggi o fasciature. Comunque può continuare ad utilizzare i suoi normali indumenti.

Durante la terapia con <Nome di fantasia>, eviti un'eccessiva esposizione ai raggi solari, lampade solari e lettini abbronzanti. Se, successivamente all'applicazione di <Nome di fantasia> si trova all'aperto, indossi abiti coprenti, usi prodotti con filtri di protezione appropriati e minimizzi il tempo di esposizione al sole.

Prima di iniziare il trattamento con <Nome di fantasia> parli col medico nel caso lei soffra di eritroderma (arrossamento di quasi tutto il corpo) o di una malattia della pelle denominata sindrome di Netherton.

Prima di iniziare il trattamento con <Nome di fantasia> parli col medico anche nel caso lei abbia qualsiasi tipo di tumori maligni della pelle o se il suo sistema immunitario è indebolito (immunocompromesso) per qualsiasi altra causa.

**Gravidanza e allattamento**

Nel caso in cui aspetti un bambino o pensa di aspettare un bambino, informi il medico prima di iniziare il trattamento con <Nome di fantasia>. Se aspetta un bambino non utilizzi <Nome di fantasia>.

Nel caso in cui stia allattando, informi il medico prima di iniziare il trattamento con <Nome di fantasia> o con qualsiasi altro medicinale. Non è noto se <Nome di fantasia> passi nel latte materno dopo applicazione sulla pelle. Nel caso di allattamento, non applichi <Nome di fantasia> sul seno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si è a conoscenza di effetti di <Nome di fantasia> sulla capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

### **Uso di <Nome di fantasia> con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

In caso di presenza di un esteso eczema, il trattamento con <Nome di fantasia> potrebbe dover essere sospeso prima di qualsiasi vaccinazione. Il medico la informerà se ciò sarà necessario.

<Nome di fantasia> non deve essere usato contemporaneamente a trattamenti con raggi ultravioletti (es. UVA, PUVA, UVB) o con farmaci immunosoppressori sistemici (es. azatioprina o ciclosporina).

È improbabile che si verifichino altre interazioni con altri medicinali che lei sta assumendo.

## **3. COME APPLICARE <NOME DI FANTASIA> CREMA**

Utilizzi sempre <Nome di fantasia> esattamente come le ha detto il medico. Se ha domande, chieda al medico o al farmacista.

<Nome di fantasia> può essere applicato su tutte le zone della pelle, compresi la testa, il volto ed il collo e le pieghe della pelle. Applicare la crema come di seguito descritto:

- Lavare ed asciugare le mani.
- Aprire il tubo (se utilizza il tubo per la prima volta deve rompere la sigillatura utilizzando la parte appuntita posta dalla parte esterna del tappo).
- Spremere la crema sul dito.
- Applicare uno strato sottile di <Nome di fantasia> e coprire completamente la zona della pelle affetta.
- Applicare solo sulle zone della pelle affette da eczema.
- Massaggiare delicatamente.
- Richiudere il tubo col tappo.

La crema deve essere applicata due volte al giorno, per esempio una volta al mattino ed una volta alla sera. Insieme ad <Nome di fantasia> possono essere utilizzati idratanti (emollienti). Nel caso di impiego di idratanti, questi devono essere applicati immediatamente dopo <Nome di fantasia>.

Subito dopo aver applicato <Nome di fantasia> non faccia il bagno, la doccia o non nuoti. Queste attività potrebbero lavare via la crema.

### **Per quanto tempo applicare <Nome di fantasia>**

Il trattamento a lungo termine deve essere intermittente e non continuativo. Non appena i segni dell'eczema scompaiono, interrompa la terapia con <Nome di fantasia>.

Continui ad usare la crema per tutta la durata della terapia consigliata dal medico.

Se non si verificano miglioramenti dopo 6 settimane o in caso di peggioramento dell'eczema, interrompa il trattamento e consulti il medico.

Nel trattamento a lungo termine dell'eczema, inizi ad utilizzare <Nome di fantasia> non appena nota la presenza di segni e sintomi (arrossamento e prurito). Questo può aiutare a prevenire la progressione a gravi riacutizzazioni. Nel caso di ricomparsa di segni e sintomi, inizi nuovamente il trattamento.

### **Se applica più <Nome di fantasia> di quanto deve**

Se applica sulla pelle più crema di quanto necessario, semplicemente la elimini.

**Se dimentica di usare <Nome di fantasia>**

Se dimentica un'applicazione di crema, la applichi appena può e poi continui seguendo il solito schema di dosaggio.

**Se ingerisce accidentalmente del <Nome di fantasia>**

Informi immediatamente il medico se lei o qualcunaltro ingerisce accidentalmente <Nome di fantasia>.

**4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

I più comuni effetti indesiderati di <Nome di fantasia> sono reazioni al sito di applicazione (es. fastidio). Tali reazioni sono generalmente lievi/moderate, si verificano all'inizio del trattamento e durano solo per un breve periodo.

**Effetti indesiderati molto comuni, riportati in più di 1 su 10 individui comprendono:**

Sensazione di calore e/o bruciore al sito di applicazione.

**Effetti indesiderati comuni, riportati tra 1 su 10 e 1 su 100 individui comprendono:**

Irritazione, prurito e arrossamento della pelle al sito di applicazione. Infezione della pelle (es. follicolite).

**Effetti indesiderati non comuni, riportati tra 1 su 100 e 1 su 1000 individui comprendono:**

Infezioni della pelle come impetigine (infezione batterica della pelle), *herpes simplex*, *herpes zoster* (fuoco di S. Antonio), dermatite da *herpes simplex* (eczema erpetico), mollusco contagioso (infezione virale della pelle), verruche e foruncoli. Reazioni al sito di applicazione come, rash, dolore, sensazione di pizzicore, leggera desquamazione della pelle, secchezza, rigonfiamenti e peggioramento dei sintomi dell'eczema.

**Effetti indesiderati rari, riportati tra 1 su 1000 e 1 su 10.000 individui comprendono:**

Sensazione di calore, rash, bruciore, prurito o rigonfiamenti poco dopo assunzione di alcoolici. Reazioni allergiche cutanee (es. rigonfiamento, prurito o arrossamento).

Raramente sono stati riportati in pazienti in terapia con <Nome di fantasia> casi di tumori maligni, compresi linfomi e cancri della pelle. Tuttavia, sulle base delle evidenze ad oggi disponibili, non si è potuto né confermare né negare un legame tra questi casi e la terapia con <Nome di fantasia> crema.

Se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

**5. COME CONSERVARE <NOME DI FANTASIA> CREMA**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il tubo ben chiuso.

Non utilizzare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione e sul tubo.

Dopo prima apertura, il tubo deve essere utilizzato entro 12 mesi. Scriva la data di apertura del tubo nello spazio previsto sull'astuccio.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi domanda o incertezza relativa al medicinale, chiedi al medico o al farmacista.

Data di ultima revisione:

<<Nome di fantasia> crema:

### **Cosa contiene <Nome di fantasia> crema**

Il principio attivo di <Nome di fantasia> crema è pimecrolimus.

Gli eccipienti di <Nome di fantasia> sono: trigliceridi a catena media, alcool oleico, glicole propilenico, alcool stearilico, alcool cetilico, mono e di gliceridi, sodio cetostearil solfato, alcool benzilico, acido citrico anidro, sodio idrossido, acqua depurata.

### **Descrizione dell'aspetto di <Nome di fantasia> e contenuto della confezione**

[Completare con i dati nazionali]

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Completare con i dati nazionali]

**<Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:>**

<{Nome dello Stato Membro}> <{Nome del medicinale}>

<{Nome dello Stato Membro}> <{Nome del medicinale}>

<[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]>

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**



**ALLEGATO IV**

**CONDIZIONI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Le autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, devono assicurare che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispetteranno le seguenti condizioni:

### **1. Piano di comunicazione**

I titolari dell'AIC dovranno mettere in atto un piano di comunicazione globale non promozionale destinato sia ai medici prescrittori che ai pazienti allo scopo di spiegare l'uso corretto di pimecrolimus in conformità con l'indicazione approvata, di dare indicazioni su quando iniziare e interrompere la terapia e su come somministrare la crema in base al grado di gravità della malattia e di scoraggiare l'uso "off-label" (in termini di fasce di età e di gruppi maggiormente a rischio non approvati).

I titolari dell'AIC sono tenuti a fornire allo Stato membro di riferimento (RMS), nell'ambito di un piano di gestione del rischio, le copie definitive dei materiali informativi destinati ai medici prescrittori e ai pazienti prima della loro distribuzione.

Il 3 aprile 2006 dovrà essere inviata al personale sanitario interessato una "Dear Healthcare professional letter".

### **2. Studio sui linfomi**

Nel 2009 i titolari dell'AIC dovranno riprendere lo studio sui linfomi e riferirne i risultati all'RMS.

### **3. Studio di registro (C2311)**

I titolari dell'AIC dovranno fornire all'RMS aggiornamenti semestrali dello studio di coorte osservazionale prospettico di 10 anni per valutare il rischio di cancro sistemico nei pazienti pediatrici.

### **4. Studio C2308**

I titolari dell'AIC dovranno fornire una nuova analisi dei dati di questo studio caso-controllo teso a valutare il rischio di tumore cutaneo non-melanoma. Le tempistiche dipenderanno dall'entità della nuova analisi, che dovrà essere chiarita con l'RMS.

### **5. Studi farmacologici/meccanistici**

I titolari dell'AIC dovranno riferire sui risultati di tutti gli studi meccanicistici programmati nell'ambito del piano di gestione del rischio. Alla luce di questi risultati sarà ridiscussa con l'RMS la necessità di intraprendere altri studi.

### **6. DSMB indipendente**

I titolari dell'AIC istituiranno un comitato indipendente di controllo sulla sicurezza dei dati (DSMB, Data Safety Monitoring Board) con l'incarico di valutare, ogni sei mesi, la sicurezza di pimecrolimus sulla base di tutte le informazioni sulla sicurezza ottenute dalle sperimentazioni cliniche, nonché dei dati di farmacoepidemiologia e di sorveglianza post-immissione. Il DSMB sarà composto da medici indipendenti esperti in dermatologia, medicina pediatrica, immunologia, epidemiologia e oncologia. Si riunirà due volte all'anno ed esaminerà tutte le informazioni provenienti dalle sperimentazioni cliniche e i dati farmacoepidemiologici e di sicurezza post-immissione ottenuti con pimecrolimus. Il DSMB pubblicherà, a cadenza semestrale, una relazione di esperti che dovrà condividere con tutte le autorità nazionali competenti nell'Unione europea, allegandola al PSUR. La prima relazione sarà messa a disposizione nel 2007; questo requisito sarà periodicamente rivisto.

### **7. Stato HIV dei pazienti, HTLV-1 per linfomi a cellule T e stato EVB per linfomi a cellule B**

Nel riferire i singoli tumori alle autorità regolamentari e negli PSUR periodici i titolari dell'AIC dovranno fornire, se disponibili, dati sull'immunità e dati sierologici.

## **8. PSUR**

I titolari dell'AIC dovranno continuare a presentare PSUR semestrali. Questo obbligo verrà periodicamente rivisto.

I casi di tumore e di herpes zoster dovranno essere costantemente monitorati e negli PSUR dovranno essere forniti periodici aggiornamenti.

## **9. Piano di gestione del rischio**

In conformità con le “Linee guida sui sistemi di gestione del rischio per medicinali per uso umano (EMA/CHMP/96268/2005)” i titolari dell'AIC dovranno fornire all'RMS un piano di gestione esaustivo del rischio.

## **10. Uso di pimecrolimus nell'UE e negli USA**

I titolari dell'AIC dovranno spiegare le apparenti differenze nell'uso di pimecrolimus negli USA e nell'UE.

## **11. Misurazione dell'uso “off-label” nei pazienti senza dermatite topica**

I titolari dell'AIC dovranno misurare l'impiego di Elidel in pazienti senza dermatite topica e riferirne i risultati a cadenza annuale. In particolare, queste analisi dovranno interessare *tutti* i gruppi di età, compresi i pazienti di età inferiore ai 2 anni.

## **12. Misurazione dell'uso “off-label” nei pazienti con dermatite topica ed età inferiore ai 2 anni**

I titolari dell'AIC dovranno misurare l'uso “off-label” di pimecrolimus nei pazienti di età inferiore ai 2 anni.