

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,
LIETOŠANAS VEIDS, UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Austrija	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Austrija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Beļģija	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Beļģija	Elidel 1%	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Beļģija	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Beļģija	Isaplic 1%	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Čehijas Republika	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nākladového Nādraží 10 130 00 Praha 3 Čehijas Republika	Elidel 1% Krém	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Kipra	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kipra	Elidel cream 1%	1%	Krēms 15 g	Lietošanai uz ādas
Kipra	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Kipra	Elidel cream 1%	1%	Krēms 30 g	Lietošanai uz ādas
Dānija	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dānija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas

Dānija	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dānija	Aregen	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Dānija	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dānija	Velov	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Igaunija	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Somija	Elidel	1% krēms	Krēms	Lietošanai uz ādas
Somija	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Somija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francija	Elidel	1%	Krēms 15 g	Lietošanai uz ādas
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francija	Elidel	1%	Krēms 30 g	Lietošanai uz ādas
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francija	Elidel	1%	Krēms 60 g	Lietošanai uz ādas
Francija	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Francija	Elidel	1%	Krēms 100 g	Lietošanai uz ādas

Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Vācija	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Vācija	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Vācija	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Grieķija	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfoši GR-14451 Athens Grieķija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Grieķija	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfoši GR-14451 Athens Grieķija	Aregen	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Ungārija	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók-Ház, V. em. Ungārija	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Krēms	Lietošanai uz ādas
Islande	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dānija	Elidel cream 1%	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas

Itālija	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itālija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Itālija	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itālija	Ombex	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Latvija	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Somija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Lietuva	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Somija	Elidel	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Luksemburga	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Lielbritānija	Elidel	1% w/w	Krēms	Lietošanai uz ādas
Norvēģija	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norvēģija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas

Polija	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Elidel	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Portugāle	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Aregen	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Portugāle	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugāle	Elidel	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Slovākijas Republika	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Čehijas Republika	Elidel 1%	1g satur 10 mg (1%)	Krēms	Lietošanai uz ādas
Slovēnija	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Vācija	Elidel	1%	Krēms	Lietošanai uz ādas
Spānija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spānija	Elidel 1 % cream	1 %	Krēms	Lietošanai uz ādas
Spānija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spānija	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Krēms	Lietošanai uz ādas
Spānija	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spānija	Rizan 1 % cream	1 %	Krēms	Lietošanai uz ādas

Zviedrija	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Zviedrija	Elidel	1% krēms	Krēms	Lietošanai uz ādas
Nīderlande	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Nīderlande	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg/g	Krēms	Lietošanai uz ādas
Lielbritānija	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Lielbritānija	Elidel 1% Cream	1% w/w	Krēms	Lietošanai uz ādas

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM EMEA ZĀĻU APRAKSTOS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

PIMECROLIMUS SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ IZVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (sk. I pielikumu)

Pimecrolimus ir kalcineirīna inhibitors, kas apstiprināts lietošanai kā 1% krēms. *Pimecrolimus* sākotnēji tika apstiprināts lietošanai pacientiem, kas ir sasnieguši 2 gadu vecumu un slimo ar vieglu vai mērenu atopisko dermatītu (AD), lai īslaicīgi ārstētu izpausmes un simptomus vai ilgā laika posmā, ar pārtraukumiem, īstenotu uzliesmojumu profilaksi.

Dānija CHMP lūdza sniegt atzinumu par *pimecrolimus* ieguvuma/riska profilu, ņemot vērā iespējamā vēža riska radītās šaubas par efektivitāti un drošību. Pēc šī lūguma saņemšanas CHMP pārskatīja datus par efektivitāti, kā arī tās rīcībā esošos datus par konkrētajiem drošības aspektiem, ieskaitot pēcreģistrācijas ziņojumus, kā arī ārpus klīnikas pētījumu, klīniskos pētījumu un epidemioloģisko pētījumu datus.

Runājot par efektivitāti, *pimecrolimus* iedarbība ir vājāka, nekā AD izvēles zāļu (lokālas darbības kortikosteroīdu) iedarbība. Tādēļ CHMP ieteica terapeitiskās indikācijas ierobežot, tās attiecinot tikai uz tiem pacientiem, kuru ārstēšana ar lokālas darbības kortikosteroīdiem ir vai nu nevēlama, vai arī nav iespējama. Tas, piemēram, var būt saistīts ar lokālas darbības kortikosteroīdu nepanesību, to iedarbības trūkumu, kā arī lietošanu sejas un kakla rajonā, kur ilgstoša, ar pārtraukumiem īstenojama lokālas darbības kortikosteroīdu terapija var nebūt vēlama.

Ilgstoša un intensīva sistēmiska imūnsistēmas nomākšana pacientiem pēc orgānu transplantācijas, sistēmiski ievadot kalcineirīna inhibitorus, tiek saistīta ar paaugstinātu limfomu un ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risku. Lietojot *pimecrolimus* lokāli, sistēmiskā iedarbība tiek ierobežota. Tomēr ir iespējama lokāla imūnsupresīva iedarbība uz ādu.

Ar lokālas darbības *pimecrolimus* izmantošanu saistīti ziņojumi par ļaundabīgiem audzējiem, ieskaitot ādas T-šūnu limfomu (CTCL) un ādas vēzi, ir saņemti klīniskās izstrādes un pēcreģistrācijas fāzē. Ziņojumos minētie ļaundabīgie audzēji būtiski atšķīrās pēc to izcelsmes un atrašanās vietas. Arī *pimecrolimus* krēma lietošanas ilgums līdz ļaundabīga audzēja diagnosticēšanai bija atšķirīgs, un specifiskas tendences konstatēt nebija iespējams. CHMP piekrita, ka šie ādas ļaundabīgie audzēji var līdzināties AD un to diagnoze var būt apgrūtināta. Tomēr, izskatījusi tās rīcībā esošos datus, CHMP secināja, ka nevar izslēgt iespējamās *pimecrolimus* lietošanas sekas.

CHMP arī ņēma vērā tās rīcībā esošos klīnisko pētījumu un epidemioloģisko pētījumu datus. Šobrīd CHMP ir lēmusi, ka ziņojumos atspoguļotajos epidemioloģiskajos pētījumos iegūtie dati neļauj izdarīt secinājumus par ļaundabīgo audzēju iespējamo risku. Kopumā šie dati nav pārliecinoši un pētījumiem piemīt trūkumi, kas ierobežo to interpretāciju. Galvenais iemesls ir pārāk īsais iedarbības ilgums, nepietiekami garā apsekošana pēc ārstēšanas, kā arī metodoloģiskie trūkumi. Ir jāveic atsevišķi grozījumi pētījumu plānos, kā arī jāatvēl papildus laiks, lai *pimecrolimus* varētu izmantot vairāk personu, kuras būs iespējams novērot pietiekami ilgu laiku.

Ņemot vērā līdz šim iegūtos datus, CHMP secināja, ka ir nepieciešams turpināt *pimecrolimus* ilglaicīgas drošības novērtēšanu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks jau ir ieviesis drošības pārraudzības plānu, lai turpinātu izvērtēt *pimecrolimus* ilglaicīgo drošību. Šajos pasākumos ietilpst arī pediatriko pacientu reģistrs.

Turklāt CHMP izteica bažas par to, cik izplatīta ir šobrīd neapstiprinātā lokālas darbības *pimecrolimus* izmantošana bērniem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu un kuru imūnsistēma turpina attīstīties. Tādēļ CHMP pieprasīja, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks veiktu nepieciešamos pasākumus nodrošinot, ka *Elidel* šajā vecuma grupā lietots netiek.

Turklāt komiteja secināja, ka produkta aprakstā ir jāiekļauj brīdinājumi par ļaundabīgo audzēju iespējamu risku, kā arī informācija par otrās kārtas preparātiem.

PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTOS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBĀS

Tā kā:

- Komiteja attiecībā uz zālēm, kas satur lokāli lietojamu *pimecrolimus*, ņēma vērā Direktīvas 2001/83/EK 31. pantā izdarīto atsauci.
- Komiteja atzina, ka *pimecrolimus* krēms ir iedarbīgs līdzeklis, ārstējot vieglu vai mērenu atopisko dermatītu; tomēr *CHMP* lēma, ka terapeitiskās indikācijas ir jāierobežo, tās attiecinot tikai uz pacientiem, kuru ārstēšana ar lokālas darbības kortikosteroīdiem ir nevēlama vai nav iespējama.
- Komiteja atzina, ka ar *pimecrolimus* krēmu ārstētiem pacientiem, ir novēroti ļaundabīgo audzēju (ieskaitot ādas vēzi un limfomu) gadījumi. Ņemot vērā esošos datus (tai skaitā, preklīniskos, klīniskos un epidemioloģiskos datus), *CHMP* secināja, ka nav iespējams izslēgt iespējamu saistību ar *pimecrolimus* lietošanu, tādēļ, lai garantētu pieņemamu ilglaicīgas drošības profilu, ir nepieciešami papildu dati.
- Tā rezultātā komiteja lēma, ka *pimecrolimus* krēmu saturošu zāļu ieguvuma/riska attiecība var būt labvēlīga, ārstējot pacientus, kas ir sasnieguši 2 gadu vecumu un slimo ar vieglu vai mērenu atopisko dermatītu un kuru ārstēšana ar lokālas darbības kortikosteroīdiem nav vēlama vai ir neiespējama. Tas, piemēram, var būt saistīts ar lokālas darbības kortikosteroīdu nepanesību, to iedarbības trūkumu, kā arī lietošanu sejas un kakla rajonā, kur ilgstoša, ar pārtraukumiem īstenojama lokālas darbības kortikosteroīdu terapija iespējams nebūs vēlama.” Turklāt *CHMP* secināja, ka zāļu aprakstā un attiecīgajās lietošanas pamācību sadaļās ir jāiekļauj šāda informācija:
 - Ārstēšanu ar *pimecrolimus* krēmu drīkst uzsākt tikai ārsti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.
 - Ārstēšana ir jāīsteno ar pārtraukumiem, nevis nepārtraukti.
 - Atzinums ar mērķi uzsvērt, ka *pimecrolimus* nedrīkst uzklāt bojājumiem, kas tiek uzskatīti par iespējami ļaundabīgiem vai tādiem, kas var kļūt ļaundabīgi.
 - *Pimecrolimus* krēmu nevar izmantot pieaugušajiem vai bērniem ar novājinātu imunitāti.
 - Atzinums, ka *pimecrolimus* krēmu nedrīkst izmantot bērniem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu.
 - Atzinums par pēcreģistrācijas periodā konstatētajiem ļaundabīgo audzēju gadījumiem.

Līdz ar to *CHMP* iesaka saglabāt I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas atļaujas. Grozījumi, ko jāveic attiecīgajās šo zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju sadaļās, ir izklāstīti III pielikumā.

PIELIKUMS III

Piezīme: Šis Pielikums III (Zāļu apraksts, marķējums un Lietošanas instrukcija), saskaņā ar 31. pantu par pimekrolīmu saturošām zālēm, ir pievienots Komisijas lēmumam. Tajā laikā teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes, kā prasīts, sniegs atjaunotu Pielikumu III. Tāpēc Pielikums III varētu neatbilst pašreizējam tekstam.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{(Piešķirtais) nosaukums}

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 g krēma satur 10 mg *pimecrolimus*.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Krēms.

Bālgans un homogēns.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

{(Piešķirtais) nosaukums} indicēts īslaicīgai un periodiski ilgstošai vieglas un vidēji smagas formas atopiskā dermatīta terapijai pacientiem vecākiem par 2 gadiem, kuriem arī lietojamo kortikosteroīdu lietošana nav ieteicama vai arī nav piemērojama. Tai skaitā:

- nepanesība pret kortikosteroīdiem;
- nepietiekama kortikosteroīdu efektivitāte;
- lietošana sejas un kakla rajonos, kur ilgstoša kortikosteroīdu lietošana nav atļauta.

4.2 Devas un lietošanas veids

{(Piešķirtais) nosaukums} pirmo reizi ieteicams izrakstīt ārstiem, kuriem ir pieredze atopiskā dermatīta diagnostikā un terapijā.

{(Piešķirtais) nosaukums} var lietot atopiskās ekzēmas īslaicīgai simptomu terapijai un periodiski ilgstošai terapijai, lai novērstu slimības paasinājumus.

Atopiskā dermatīta ārstēšanai medikamentozu terapiju ar {(Piešķirtais) nosaukums} uzsāk, parādoties pirmajiem atopiskā dermatīta simptomiem. Elidel jālieto tikai uz atopiskā dermatīta skartajiem ādas rajoniem. Slimības paasinājumu periodā {(Piešķirtais) nosaukums} jālieto iespējami īsākā laika posmā. Pacientam vai aprūpētājam jāpārtrauc {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana pēc simptomu izzušanas. Ārstēšanai jābūt periodiskai, īslaicīgai un tā nedrīkst būt ilgstoša. {(Piešķirtais) nosaukums} jāaplicē plānā slānī uz bojātās ādas divas reizes dienā.

Dati no klīniskajiem pētījumiem apstiprina, ka {(Piešķirtais) nosaukums} var lietot nepārtraukti līdz pat 12 mēnešiem.

Ja 6 nedēļu laikā nenovēro stāvokļa uzlabošanos vai, ja rodas slimības paasinājums {(Piešķirtais) nosaukums} terapija jāpārtrauc. Jāpārskata atopiskā dermatīta diagnoze un jāapsver turpmākās ārstēšanas iespējas.

Pieaugušajiem

{(Piešķirtais) nosaukums} aplicē plānā slānī uz bojātās ādas divas reizes dienā; maigi un pilnīgi iemasējot ādā. Katrs bojātais ādas rajons jāārstē ar {(Piešķirtais) nosaukums} līdz pilnīgai simptomu izzušanai un pēc tam terapija jāpārtrauc.

{{Piešķirtais} nosaukums} var aplicēt uz visiem ādas reģioniem, tai skaitā galvas ādā, uz sejas, kakla un intertrigo reģionos, izņemot gļotādas. Pēc {{Piešķirtais} nosaukums } aplicēšanas neiesaka lietot apsēju uz apstrādātās vietas (skatīt apakšpunktu 4.4 “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Atopiskā dermatīta (ekzēmas) ilgstošai ārstēšanai medikamentozo terapiju ar {{Piešķirtais} nosaukums} uzsāk, parādoties pirmajiem atopiskā dermatīta simptomiem, lai novērstu slimības paasinājumu. {{Piešķirtais} nosaukums} lieto divas reizes dienā.

Tūlīt pēc {{Piešķirtais} nosaukums} lietošanas var aplicēt mīkstināšu līdzekli.

Lietošana pediatrijas kontingenta pacientiem

{{Piešķirtais} nosaukums} ordinēšana pacientiem, kuri jaunāki par 2 gadiem, nav ieteicama līdz brīdim, kad tiks saņemti papildus dati.

Bērniem (2-11 gadus veciem) un pusaudžiem (12-17 gadus veciem) dozēšanas rekomendācijas tādas pašas kā pieaugušajiem.

Lietošana vecāka gadagājuma pacientiem

Atopiskais dermatīts (ekzēma) pacientiem no 65 gadu vecuma novērots reti. Klīniskos pētījumos ar {{Piešķirtais} nosaukums} netika iesaistīts pietiekoši liels pacientu skaits, lai noteiktu, vai viņu atbildes reakcija ir atšķirīga, salīdzinot ar jaunākiem pacientiem.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret *pimecrolimus*, citām makrolaktāma grupas antibiotikām vai jebkurām citām preparāta palīgvielām. Par palīgvielām skatīt apakšpunktu 6.1.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

{{Piešķirtais} nosaukums} krēmu nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu vai iegūtu imūndeficītu vai pacientiem, kuri pakļauti imūnsupresīvai terapijai.

Nav pieejami dati par ilgtermiņa terapijas ietekmi uz ādas lokālās imūnās atbildes reakciju un ādas ļaundabīgo veidojumu attīstības biežumu. {{Piešķirtais} nosaukums} nav atļauts lietot potenciālu ļaundabīgu vai pirms-ļaundabīgu ādas stāvokļu gadījumā.

{{Piešķirtais} nosaukums} nedrīkst aplicēt uz rajoniem, ko skārušas akūtas ādas vīrusu infekcijas (herpes vīrus, masaliņas).

{{Piešķirtais} nosaukums} efektivitāte un drošība nav novērtēta klīniski infekciozā atopiskā dermatīta ārstēšanā. Pirms terapijas uzsākšanas ar {{Piešķirtais} nosaukums}, klīniskas infekcijas apstrādes vietās jānovērš.

Tā kā pacientiem ar atopisko dermatītu var būt paaugstināts ādas infekciju, tai skaitā *eczema herpeticum* (Kaposi's varicelliform), veidošanās risks, {{Piešķirtais} nosaukums} lietošana var radīt pastiprinātu *herpes simplex* vai *eczema herpeticum* risku (izpaužas kā strauja pūslīšu veidošanās un erozīvs ādas bojājums). Ja *herpes simplex* infekcijas simptomi nemazinās, {{Piešķirtais} nosaukums} lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija ir izārstēta.

Pacientiem ar smagu atopisko dermatītu var būt paaugstināts risks ādas bakteriālo infekciju (impedigo) attīstībai lietojot {{Piešķirtais} nosaukums}.

{{Piešķirtais} nosaukums} lietošana var izraisīt vieglas un pārejošas ādas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, siltuma un/vai dedzināšanas sajūtu. Ja reakcija aplikācijas vietā ir izteikta, jāizvērtē terapijas riska-ieguvuma attiecība.

Jāizvairās no {(Piešķirtais) nosaukums} nokļūšanas acīs vai uz gļotādām. Ja tas nejauši noticis, cietusi vieta rūpīgi jānoslauka un/vai jāskalo ar ūdeni.

Ārstam jāiesaka pacientam piemērotākā metode, kā aizsargāties no pārlieku saules gaismas iedarbības, piemēram, samazināt uzturēšanās laiku saulē, lietot aizsarg filtrus un valkāt piemērotu apģērbu (skatīt apakšpunktu 4.5 “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”).

{(Piešķirtais) nosaukums} satur cetilspirtu un stearilspirtu, kas var izraisīt lokālas ādas reakcijas.
{(Piešķirtais) nosaukums} satur arī polietilēnglikolu, kas var radīt ādas kairinājumu.

{(Piešķirtais) nosaukums} satur aktīvo vielu *pimecrolimus*, kas ir kalcineirīna inhibitors. Transplantācijas pacientiem, kuri ilgstoši pakļauti imūnsupresīvai terapijai, papildus lietojot sistēmiskos kalcineirīna inhibitorus iespējams palielināts limfomu un ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risks.

Saņemti ziņojumi par ļaundabīgājo audzēju, tai skaitā ādas un cita tipu limfomu un ādas vēža, attīstību pacientiem, kuri lietojuši *pimecrolimus* krēmu (skatīt apakšpunktu 4.8). Tomēr atopiskā dermatīta pacientiem, kuri tikuši ārstēti ar {(Piešķirtais) nosaukums}, netika konstatēta nozīmīga *pimecrolimus* sistēmiskā iedarbība.

Lietošana pacientiem ar iespējami lielāku sistēmiskās absorbcijas risku

{(Piešķirtais) nosaukums} lietošana nav pētīta pacientiem ar *Netherton's* sindromu. Sakarā ar *pimecrolimus* iespējamo paaugstināto sistēmisko absorbciju, pacientiem ar *Netherton's* sindromu {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana nav ieteicama.

{(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas drošība nav noskaidrota eritrodermijas pacientu ārstēšanai, tādēļ šim kontingentam {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana nav ieteicama.

{(Piešķirtais) nosaukums} lietošana zem pārsējiem pacientiem nav pētīta. Nav ieteicams lietot apsēju aplikācijas vietā.

Pacientiem ar smagiem ādas iekaisumu un/vai bojājumu sistēmiskā koncentrācija var būt augstāka.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Iespējamā {(Piešķirtais) nosaukums} un citu zāļu mijiedarbība nav sistemātiski izvērtēta. *Pimecrolimus* tiek metabolizēts ar CYP 450 3A4 izoenzīma palīdzību. Pamatojoties uz tā nelielo absorbcijas pakāpi, maz ticams, ka varētu rasties {(Piešķirtais) nosaukums} un citu sistēmiski lietotu zāļu mijiedarbība (skatīt apakšpunktu 5.2 “Farmakokinētiskās īpašības”).

Pašlaik pieejamie dati liecina, ka {(Piešķirtais) nosaukums} var tikt lietots vienlaicīgi ar antibiotikām, antihistamīniem un iekšķīgi lietojamajiem/nazāli inhalējamajiem kortikosteroīdiem.

Pamatojoties uz {(Piešķirtais) nosaukums} nelielo absorbcijas pakāpi, maz ticams, ka varētu rasties sistēmiska mijiedarbība ar vakcīnām. Tomēr šī mijiedarbība nav pētīta. Tādēļ pacientiem, kuriem slimība skārusi plašus ādas reģionus, vakcināciju ieteicams veikt terapijas pārtraukuma intervālos.

Nav pieredzes vienlaicīgai citas imūnsupresīvas terapijas lietošanai atopiskās ekzēmas ārstēšanai, piemēram, ar UVB, UVA, PUVA, azatioprīnu un ciklosporīnu A.

{(Piešķirtais) nosaukums} nav fotokancerogēnas ietekmes uz dzīvniekiem, (skatīt apakšpunktu 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”). Tomēr, tā kā ietekme uz cilvēkiem nav zināma, pārmērīga ultravioletā starojuma ietekme uz ādu (ieskaitot solārijus), terapijā ar PUVA, UVA vai UVB jāizslēdz {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas laikā.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanu grūtniecēm. Eksperimentos ar dzīvniekiem, lietojot dermālu aplikāciju, nav novērota tieša vai netieša kaitīga ietekme uz embrija/augļa attīstību. Eksperimentos ar dzīvniekiem pēc iekšķīgas lietošanas novērota reproduktīvā toksicitāte (skatīt apakšpunktu 5.3 “Preklīniskie dati par drošību”) Tomēr, pamatojoties uz *pimecrolimus* nelielo absorbcijas pakāpi pēc {(Piešķirtais) nosaukums} ārīgas lietošanas (skatīt apakšpunktu 5.2 “Farmakokinētiskās īpašības”), tiek uzskatīts, ka potenciālais risks cilvēkiem ir ierobežots. Tomēr grūtniecības laikā {(Piešķirtais) nosaukums} nevajadzētu lietot.

Zīdīšana

Lietojot preparātu ārīgi, nav veikti eksperimenti ar dzīvniekiem, kas saistīti ar ietekmi uz piena sekrēciju un {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana mātēm, kas baro bērnu ar krūti, nav pētīta. Nav zināms, vai, lietojot ārīgi, *pimecrolimus* izdalās mātes pienā.

Tomēr, balstoties uz datiem par *pimecrolimus* nelielo sistēmisko absorbciju pēc {(Piešķirtais) nosaukums} lokālas aplicēšanas (skatīt apakšpunktu 5.2 “Farmakokinētiskās īpašības”), iespējamais risks cilvēkiem ir neliels. Lietojot {(Piešķirtais) nosaukums} mātēm, kas baro bērnu ar krūti, jāievēro piesardzība.

Mātes, kas baro bērnu ar krūti, drīkst lietot {(Piešķirtais) nosaukums}, bet nedrīkst aplicēt {(Piešķirtais) nosaukums} uz krūts, lai, barojot jaundzimušo, izvairītos no preparāta iekšķīgas uzņemšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav datu par {(Piešķirtais) nosaukums} ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk sastopamās blakusparādības bija vietējās reakcijas aplikācijas vietā, par ko ziņots apmēram 19% pacientu, kam ordinēts {(Piešķirtais) nosaukums} un 16% pacientu kontroles grupā. Šīs reakcijas parasti novērotas terapijas sākumā; tās bija vieglas/mērenas pakāpes un īslaicīgas.

Blakusparādību biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); ļoti reti, ieskaitot atsevišķus gadījumus ($< 1/10000$).

- ļoti bieži: dedzināšana aplikācijas vietā.
- bieži: reakcijas aplikācijas vietā (kairinājums, nieze un eritēma), ādas infekcijas (folikulīts).
- retāk: furunkuli, *impetigo*, *herpes simplex*, *herpes zoster*, *herpes simplex* ierosināts dermatīts (*eczema herpeticum*), *molluscum contagiosum*, ādas papiloma, reakcijas aplikācijas vietā, t.i., izsitumi, sāpes, parestēzija, ādas lobīšanās, sausums, tūska un stāvokļa paasinājums.
- reti: alkohola nepanesamība (vairumā gadījumu apsārtums, izsitumi, dedzināšanas sajūta, nieze vai pietūkums, kas parādās tūlīt pēc alkohola ieņemšanas), alerģiskas ādas reakcijas (piemēram, dermatīts, nātrene).

Pēcregistrācijas periods: saņemti ziņojumi par ļaundabīgo audzēju, tai skaitā ādas un citu tipu limfomu un ādas vēža, attīstību pacientiem, kuri lietojuši *pimecrolimus* krēmu (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav novērota {(Piešķirtais) nosaukums} pārdozēšana.

Nav ziņots par nejausiem saindēšanās gadījumiem, lietojot iekšķīgi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Dermatoloģisks līdzeklis, ATĶ kods: D11AX15

Farmakoloģiskā darbība

Pimecrolimus ir lipofils askomicīna makrolaktāma atvasinājums ar pretiekaisuma darbību, kā arī iekaisumu izraisošo citokīnu un mediatoru veidošanās un atbrīvošanās selektīvs inhibitors.

Pimecrolimus ar augstu afinitāti saistās ar makrofilīnu-12 un inhibē no kalcija atkarīgo kalcineirīnfosfatāzi. Rezultātā tas bloķē iekaisumu izraisošo citokīnu sintēzi T limfocītos.

Pimecrolimus uzrāda augstu pretiekaisuma aktivitāti dzīvnieku modeļos uz ādas iekaisumu, lietojot ārīgi vai sistēmiski. *Pimecrolimus* ir tikpat efektīvs kā augstas aktivitātes kortikosteroīdi, lietojot ārīgi alerģiska kontaktdermatīta gadījumā minicūciņām. Atšķirībā no kortikosteroīdiem, *pimecrolimus* cūkām neizraisa ādas atrofiju un neietekmē Langerhansa šūnas un peļu un žurku ādas struktūru.

Pimecrolimus neietekmē primāro imūno atbildes reakciju un limfmezglus pie peļu un žurku alerģiskā kontaktdermatīta. Lokāli lietojot, *pimecrolimus* penetrācija ir līdzīga, bet uzsūkšanās caur cilvēka ādu ir daudz mazāka, kā kortikosteroīdiem, uzrādot ļoti zemu sistēmiskās absorbcijas līmeni.

Kopumā *pimecrolimus* farmakoloģiskais profils iedarbība ir selektīvāka uz ādu, nekā kortikosteroīdiem.

Klīniskie dati

{(Piešķirtais) nosaukums} efektivitātes un drošības profils tika pētīts II un III fāzes pētījumos vairāk kā 2000 pacientiem, tai skaitā zīdaiņiem (vecākiem par 3 mēnešiem), bērniem, pusaudžiem un pieaugušajiem. Vairāk nekā 1500 šo pacientu tika ārstēti ar {(Piešķirtais) nosaukums} un vairāk nekā 500 tika ārstēti ar kontroles grupas medikamentiem, piemēram, ar {(Piešķirtais) nosaukums} placebo un/vai lokāli lietojamiem kortikosteroīdiem.

Īslaicīga (akūta) terapija:

Bērni un pusaudži: Divos 6 nedēļu ilgos, ar placebo kontrolētos pētījumos kopumā tika iekļauti 403 pediatrijas kontingenta pacienti vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Pacientiem {(Piešķirtais) nosaukums} tika ordinēts divas reizes dienā. Abu pētījumu dati tika apkopoti.

Zīdaiņi: Līdzīgs 6 nedēļu ilgs pētījums tika veikts ar 186 pacientiem vecumā no 3 līdz 23 mēnešiem.

Šajos trijos 6 nedēļu ilgos pētījumos efektivitātes rezultāti un raksturlielumi bija sekojoši:

Rakstur - lielums	Kritēriji	Bērni un pusaudži			Zīdaiņi		
		{(Piešķirtais) nosaukums} 1% (N=267)	Placebo (N=136)	p- vērtība	{(Piešķirtais) nosaukums} 1% (N=123)	Placebo (N=63)	p-vērtība
IGA*:	Simptomi izzūd vai gandrīz izzūd ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Uzlabošanās ²	59,9%	33%	Nav dots	68%	40%	Nav dots
Nieze:	Nav vai neliela	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI ^o :	Kopējais (izmaiņas vidēji %) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ^o :	Galvas/kakla (izmaiņas vidēji %) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* *Investigators Global Assessment*

^o *Eczema Area Severity Index (EASI)*: klīnisko simptomu izmaiņas vidēji % (eritēma, infiltrācija, ekskoriācija, lihenifikācija) un iekļautais ķermeņa virsmas laukums

¹: p-vērtība, pamatojoties uz *CMH* testu, ko stratificējis centrs

²: Uzlabošanās = *IGA* vērtība zemāka par pamatvērtību

³: p-vērtība, pamatojoties uz *EASI - ANCOVA* modeli, nosakot raksturlielumus 43. dienā, saskaņā ar centru un ārstēšanas faktoriem un *EASI* pamatvērtību (1. dienā);

Ievērojama niezes simptomu mazināšanās tika novērota pirmās terapijas nedēļas laikā 44% bērnu un pusaudžu, un 70% zīdaiņu.

Pieaugušie: Īslaicīgā terapijā (3 nedēļas) pieaugušajiem ar vidēji smagas formas atopisko dermatītu, {(Piešķirtais) nosaukums} bija mazāk efektīvs nekā 0,1% betametazon-17-valerāts.

Ilgstoša terapija

Divos dubultmaskētos atopiskā dermatīta ilgstošas terapijas pētījumos ar 713 bērniem un pusaudžiem (2-17 gadus veciem) un 251 zīdaiņi (3-23 mēnešus veciem), {(Piešķirtais) nosaukums} tika izvērtēts pirmās rindas pamatterapijas statusā.

{(Piešķirtais) nosaukums} tika lietots niezes un apsārtuma agrīno simptomu gadījumā, lai aizkavētu atopiskā dermatīta progresēšanu līdz paasinājumam. Tikai slimības paasinājuma gadījumā, kas netika ārstēts ar {(Piešķirtais) nosaukums}, tika uzsākta medikamentozā terapija ar vidēji spēcīgiem ātri lietojamiem kortikosteroīdiem. Kad tika uzsākta kortikosteroīdu terapija, {(Piešķirtais) nosaukums} terapija tika pārtraukta. Lai pētījums būtu maskēts, {(Piešķirtais) nosaukums} vietā tika lietots {(Piešķirtais) nosaukums} placebo.

Abi pētījumi uzrādīja {(Piešķirtais) nosaukums} priekšrocību paasinājuma biežuma samazināšanā ($p < 0,001$) terapijā; {(Piešķirtais) nosaukums} terapijā uzrādīja labāku efektivitāti visos sekundārajos raksturlielos (Ekzēmas laukuma klīniskā smaguma indekss, *Investigators Global Assessment*, subjekta novērtējums); niezes ārstēšanai tika lietots {(Piešķirtais) nosaukums} vienu nedēļu ilgi. Ievērojami lielākam pacientu skaitam {(Piešķirtais) nosaukums} tika ordinēts 6 mēnešus (bērniem [61% - {(Piešķirtais) nosaukums} vs 34% kontroles grupā]; zīdaiņiem [70% {(Piešķirtais) nosaukums} vs 33% kontroles grupā]) un 12 mēnešus ilgi (bērniem [51% {(Piešķirtais) nosaukums} vs 28% kontroles grupā]), zīdaiņiem [57% {(Piešķirtais) nosaukums} vs 28% kontroles grupā] bez slimības paasinājuma.

{(Piešķirtais) nosaukums} bija neliels efekts uz kortikosteroīdu lietošanu: ievērojami vairāk pacientiem, kam ordinēts {(Piešķirtais) nosaukums}, 12 mēnešos [(bērniem: 57% {(Piešķirtais) nosaukums} vs 32% kontroles grupā), zīdaiņiem (64% {(Piešķirtais) nosaukums} vs 35% kontroles grupā)] netika lietoti kortikosteroīdi. Visā periodā tika nodrošināta {(Piešķirtais) nosaukums} efektivitāte.

Tika veikts līdzīga dizaina 6 mēnešu randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, placebo kontrolēts pētījums 192 pieaugušajiem ar vidēji smagas vai smagas formas atopisko dermatītu. {(Piešķirtais) nosaukums} terapijas grupā 24 nedēļu laikā lokāli aplicējamo kortikosteroīdu terapija tika lietota $14,2 \pm 24,2\%$ dienu un $37,2 \pm 34,6\%$ dienu placebo grupā ($p < 0,001$). Kopumā 50% pacientu, kuri saņēma {(Piešķirtais) nosaukums} terapiju, netika novēroti slimības paasinājumi, salīdzinot ar 24% pacientu no randomizētas kontroles grupas.

Papildus tika veikts viena gada dubultmaskēts pētījums pieaugušajiem ar vidēji smagas vai smagas formas atopisko dermatītu, lai salīdzinātu {(Piešķirtais) nosaukums} un 0,1% triamcinolona acetonīda krēmu (lietošanai uz rumpja un ekstremitātēm) un 1% hidrokortizona acetāta krēmu (lietošanai uz sejas, kakla un intertrigo reģionos). Gan {(Piešķirtais) nosaukums}, gan lokāli lietojamie kortikosteroīdi tika lietoti bez ierobežojuma. Puse no kontroles grupas pacientiem saņēma lokāli lietojamus kortikosteroīdus vairāk nekā 95% dienu. Ilgtermiņa terapijā (52 nedēļas) pieaugušajiem ar vidēji smagas vai smagas formas atopisko dermatītu, {(Piešķirtais) nosaukums} bija mazāk efektīvs nekā 0,1% triamcinolona acetonīda krēms (lietošanai uz rumpja un ekstremitātēm) un 1% hidrokortizona acetāta krēms (lietošanai uz sejas, kakla un intertrigo reģionos).

Ilgtermiņa klīniskie pētījumi ilga 1 gadu. Nav klīnisko datu par terapiju ilgāku par 1 gadu.

Nav pētīts lietošanas biežums lielāks par divām reizēm dienā.

Speciāli pētījumi

Tolerances pētījumi parādīja, ka {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas rezultātā neradās kontaktsensibilizācija, fototoksisks vai fotosensibilizējošs potenciāls, ne arī jebkāds kumulatīvs kairinājums.

Tika testēts {(Piešķirtais) nosaukums} atrofiju radošais potenciāls cilvēkiem, to salīdzinot ar vidēji un augsti potentu arīgi lietojamu steroīdu (0,1% betametazona-17-valerāta krēmu, 0,1% triamcinolona acetonīda krēmu) iedarbību, un placebo 16 veselīgiem brīvprātīgajiem, kuriem 4 nedēļas ordinēta medikamentozā terapija. Abi arīgi lietojamie kortikosteroīdi izraisīja nozīmīgu ādas blīvuma samazināšanos, kas noteikta ar ehogrāfiju, salīdzinot ar {(Piešķirtais) nosaukums} un tā placebo, kas neizraisīja ādas blīvuma samazināšanos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Eksperimenti ar dzīvniekiem

Minicūciņām pēc {(Piešķirtais) nosaukums} vienreizējas 22 stundu ilgas aplicēšanas zem daļēja okluzīva, *pimecrolimus* biopieejamība sasniedza apmēram 0,03%. Ar aktīvo substanci saistītā materiāla daudzums aplikācijas vietā (praktiski gandrīz neizmainīts *pimecrolimus*) saglabājās nemainīgs 10 dienas.

Pētījumi ar cilvēkiem

Absorbcija pieaugušajiem

Pimecrolimus sistēmiskā iedarbība tika noteikta 12 pieaugušiem pacientiem ar atopisko dermatītu, kam {(Piešķirtais) nosaukums} ordinēts divas reizes dienā 3 nedēļas ilgi. Šiem pacientiem bija atopiskā dermatīta (ekzēmas) radīti ādas bojājumi, kas skāruši 15–59% ķermeņa virsmas laukuma (BSA). 77,5% no ievadītā *pimecrolimus* koncentrācijas asinīs bija mazāka par 0,5 ng/ml un 99,8% no kopējo paraugu koncentrācijas bija mazāka par 1 ng/ml. Lielākā *pimecrolimus* koncentrācija asinīs, kas noteikta vienam pacientam, bija 1,4 ng/ml.

40 pieaugušiem pacientiem, kam bojāti 14–62% ķermeņa virsmas laukuma un līdz 1 gadam ilgi ordinēts {(Piešķirtais) nosaukums}, 98% no *pimecrolimus* koncentrācijas asinīs bija zemāka par 0,5 ng/ml. Preparāta maksimālā koncentrācija asinīs – 0,8 ng/ml tika izmērīta tikai 2 pacientiem 6. terapijas nedēļā. Šajā laikā nevienam pacientam terapijas 12 mēnešos netika novērota tā

koncentrācijas asinīs paaugstināšanās. 8 pieaugušiem atopiskā dermatīta slimniekiem, kuriem bija iespējams kvantitatīvi noteikt AUC līmeni, $AUC_{(0-12h)}$ vērtība svārstās no 2,5 – 11,4 ng h/ml.

Absorbēcija bērniem

Pimecrolimus sistēmiskā iedarbība tika pētīta 58 pediatrijas kontingenta pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 14 gadiem, kam bija atopiskā dermatīta (ekzēmas) bojājumi, kas aizņēma 10 – 92% no kopējā ķermeņa virsmas laukuma. Šiem bērniem ordinēja {(Piešķirtais) nosaukums} divas reizes dienā 3 nedēļas ilgi, un pieciem no viņiem terapija tika ordinēta līdz 1 gadam, pamatojoties uz terapijas nepieciešamību.

Noskot šiem pediatrijas kontingenta pacientiem *pimecrolimus* koncentrāciju asinīs, tā bija visnotaļ zema, neskatoties uz ārstēšanai pakļauto bojājumu pakāpi vai terapijas ilgumu. Tās diapazonu varēja salīdzināt ar koncentrāciju pieaugušiem pacientiem, kam terapija ordinēta tādās pašās devās. 60% no *pimecrolimus* koncentrācijas asinīs bija mazāka par 0,5 ng/ml un 97% no visiem paraugiem bija mazāka par 2 ng/ml. Lielākā koncentrācija asinīs, kas noteikta 2 pediatrijas kontingenta pacientiem vecumā no 8 mēnešiem līdz 14 gadiem, bija 2,0 ng/ml.

Zīdaiņiem (vecumā no 3 līdz 23 mēnešiem) lielākā koncentrācija asinīs, kas tika izmērīta vienam pacientam, bija 2,6 ng/ml. Pieciem bērniem, kam preparāts tika ordinēts līdz 1 gadam ilgi, tā koncentrācija asinīs bija visnotaļ zema un maksimālā koncentrācija asinīs bija 1,94 ng/ml (1 pacientam). No minētiem pieciem pacientiem 12 mēnešu ārstēšanas kursa laikā nevienam netika novērota preparāta koncentrācijas paaugstināšanās asinīs attiecīgajā laika periodā.

8 pediatrijas kontingenta pacientiem vecumā no 2-14 gadiem, $AUC_{(0-12h)}$ vērtība svārstījās no 5,4 līdz 18,8 ng h/ml. AUC diapazonu novēroja pacientiem, kam bojātais *BSA* <40% tika salīdzināts ar pacientiem, kam bojātais *BSA* ≥40%.

Lielākais ķermeņa laukums, kas tika ārstēts ar {(Piešķirtais) nosaukums}, bija 92% klīniskajos farmakoloģijas pētījumos un līdz pat 100% III fāzes pētījumos.

Sadale organismā, metabolisms un izdalīšanās

Saistībā ar ādas selektivitāti, pēc vietējas aplicēšanas *pimecrolimus* līmenis asinīs ir ļoti zems. Tādēļ *pimecrolimus* metabolismu nevar noteikt, to lietojot ārīgi.

Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmēta *pimecrolimus* ievadīšanas veseliem subjektiem, O- demetilācijas un oksidēšanās produktu galvenā sastāvdaļa asinīs bija neizmainīts *pimecrolimus* un vairāki mazāki metabolīti ar mērenu polaritāti.

Radioaktīvais preparāts izdalījās galvenokārt ar izkārnījumiem (78,4%) un tikai neliela frakcija (2,5%) izdalījās ar urīnu. Vidēji pavisam izdalījās 80,9% radioaktīvā preparāta. Pamatsavienojums urīnā netika konstatēts; izkārnījumos tika konstatēts mazāk par 1% neizmainīta radioaktīva *pimecrolimus*.

Veicot pētījumus ar cilvēka ādas modeli *in vitro*, preparāta metabolisms nav novērots..

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Ir veikti pētījumi par atkārtotu iekšķīgi lietotu devu izraisīto toksicitātes, reproduktīvās toksicitātes un kancerogenitātes efektu ietekmi uz cilvēkiem, un secināts, ka tā ir klīniski nenozīmīga. *Pimecrolimus* nav genotoksiska, antigēna, fototoksiska, fotoalerģiska vai fotokancerogēniska potenciāla. Veicot dermālas aplikācijas žurkām un trušiem embrio/fetālajos pētījumos un pelēm, un žurkām kancerogenitātes pētījumos, iegūtie rezultāti bija negatīvi.

Ietekme uz reproduktīvo orgānu sistēmu un dzimumhormonu funkcijām tika novērota žurku tēviņiem un mātītēm pēc atkārtotu iekšķīgu 10 vai 40 mg/kg/dienā devu lietošanas (20 līdz 60 reizi lielāka par maksimālo devu cilvēkam pēc dermālas aplicēšanas). Tas atspoguļo reproduktīvā pētījuma rezultātus. Deva mātītēm, kad netika novērotas blakusparādības, tika noteikta 10 mg/kg/dienā (20 reizes vairāk par maksimālo līmeni cilvēkam pēc dermālas aplicēšanas). Embriotoksicitātes pētījumos, pēc iekšķīgas lietošanas, toksicitāte tika konstatēta pie 20 mg/kg/dienā devas (7 reizes vairāk par maksimālo līmeni cilvēkam pēc dermālas aplicēšanas); vidējais bojāto augļu skaits netika iespaidots.

39 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā pērtiķiem, kuriem ievadīja iekšķīgi visa veida devas, tika novērots ar devu korelējošs limfomu attīstības biežuma pieaugums. Dažiem dzīvniekiem, pārtraucot devu ievadīšanu, tika novēroti atveseļošanās simptomi un/vai vismaz daļēja efektu atjaunošanās. Tā kā nebija iespējams noteikt devu, kuru lietojot netiek novērotas blakusparādības, tika aizkavēta intervāla starp ne-kancerogēno devu pērtiķiem un iedarbību cilvēkiem noteikšana. Mazākā deva, kad tika novērotas blakusparādības, bija 15 mg/kg/dienā, kas 31 reizi pārsniedza maksimāli lietoto devu cilvēkam (pediatrijas pacientam). Risks cilvēkiem nav pilnībā noskaidrots, tā kā *pimecrolimus* krēma ilgstošas lietošanas izraisītās imūnsupresijas nozīme nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Vidēja garuma ķēžu triglicerīdi

Oleilspirts

Propilēnglikols

Stearilspirts

Cetilspirts

Mono- un diglicerīdi

Nātrijs cetostearilsulfāts

Benzilspirts

Bezūdens citronskābe

Nātrijs hidroksīds

Attīrīts ūdens

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi. Pēc atvēršanas tūbiņas saturs jāizlieto 12 mēnešu laikā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija tūbiņa, kas iekšpusē pārklāta ar fenol-epoksīdsveķu aizsarglaku un skrūvējamu polipropilēna vāciņu.

Tūbiņas ar 15; 30, 60 vai 100 gramiem krēma.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Papildus {(Piešķirtais) nosaukums} var lietot ādu mīkstinājošu līdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.2 “Devas un lietošana”).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Aizpilda nacionāli]>

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

<[Aizpilda nacionāli]>

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

<<Pārskatīšanas datums>>

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

{VEIDS/TIPS}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{(Piešķirtais) nosaukums} 1% krēms

<{(Piešķirtais) nosaukums un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) stiprums zāļu forma}>

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]>

Pimecrolimus

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 g krēma satur 10 mg *pimecrolimus*.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Vidēja garuma ķēžu triglicerīdi, Oleilspirts, Propilēnglikols, Stearilspirts, Cetilspirts, Mono- un diglicerīdi, Nātrija cetostearilsulfāts, Benzilspirts, Bezūdens citronskābe, Nātrija hidroksīds, Attīrīts ūdens

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Krēms.

Tūbiņas ar <15>, <30>, <60> vai <100> gramiem krēma. [Aizpilda attiecīgi nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Lietošanai uz ādas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI(JA NEPIECIEŠAMS)

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/YYYY}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

<[Aizpilda nacionāli]>

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

{(Piešķirtais) nosaukums} jāaplicē plānā slānī, nokļājot visu bojātās ādas rajonu.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

{(Piešķirtais) nosaukums} 1% krēms

Pimecrolimus

Lietošanai uz ādas.

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {MM/YYYY}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Tūbiņas ar <15>, <30>, <60> vai <100> gramiem krēma. [Aizpilda attiecīgi nacionāli]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt.

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

<[Aizpilda nacionāli]>

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

9. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

{{(Piešķirtais) nosaukums} 1% krēms

<{{(Piešķirtais) nosaukums un citi nosaukumi (skatīt pielikumu I) stiprums zāļu forma}>
<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]>

{pimecrolimus}

Pirms {{(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir {{(Piešķirtais) nosaukums} krēms un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {{(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošanas
3. Kā lietot {{(Piešķirtais) nosaukums} krēmu
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {{(Piešķirtais) nosaukums} krēmu
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR {{(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} KRĒMS UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{{(Piešķirtais) nosaukums} krēms ir bālganā krāsā, bez smaržas, nesmērējošs un viegli lietojams. 1 g {{(Piešķirtais) nosaukums} satur 10 mg *pimecrolimus*. Tas nesatur steroīdus.

{{(Piešķirtais) nosaukums} krēms specifiski ārstē iekaisuma procesu ādā, ko sauc par atopisko dermatītu (ekzēma). Tas iedarbojas uz šūnām ādā, kuras izraisa iekaisumu un tam raksturīgo apsārtumu un niezi ekzēmas gadījumā.

{{(Piešķirtais) nosaukums} pieejams tūbiņās pa 15, 30, 60 un 100 gramiem.

Krēmu lieto vieglas vai vidēji smagas formas ekzēmas simptomu (piemēram, apsārtums un nieze) ārstēšanai bērniem pēc 2 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem. Ja lietošanu uzsāk pie pirmo simptomu parādīšanās, {{(Piešķirtais) nosaukums} novērš slimības progresēšanu un paasinājumu veidošanos.

{{(Piešķirtais) nosaukums} krēms domāts lietošanai tikai tad, kad citi recepšu medikamenti vai ādas mīkstinājošie līdzekļi bijuši neefektīvi, vai arī Jūsu ārsts uzskata, ka citu recepšu medikamentu lietošana nav piemērojama.

2. PIRMS {{(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} KRĒMA LIETOŠANAS

Rūpīgi sekojiet sava ārsta norādījumiem.

Izlasiet šos paskaidrojumus pirms {{(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošanas.

Nelietojiet {{(Piešķirtais) nosaukums} krēmu šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret *pimecrolimus* vai kādu citu {{(Piešķirtais) nosaukums} sastāvdaļu.
- ja Jums ir novājināta imūnsistēma (Jūsu imūnsistēma in nestabila).

Īpaša piesardzība, lietojot {(Piešķirtais) nosaukums} krēmu, nepieciešama šādos gadījumos {(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošana bērniem jaunākiem par 2 gadiem nav pierādīta. Tādēļ šajā vecuma grupā {(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošana nav atļauta. Ludzu konsultēties ar savu ārstu.

{(Piešķirtais) nosaukums} krēmu domats vienīgi atopiskā dermatīta ārstēšanai. To nedrīkst izmantot citu ādas slimību gadījumā.

{(Piešķirtais) nosaukums} krēms paredzēts tikai ārīgai lietošanai. Nelietojiet to degunā vai mutes dobumā. Ja tas nejauši noticis, cietusī vieta rūpīgi jānoslauka un/vai jāskalo ar ūdeni. Jums jāievēro piesardzība, lai krēmu nenorītu, vai arī tas nejauši nenonāktu mutē, kad, piemēram, tas aplicēts uz rokām.

Krēmu nedrīkst aplicēt uz rajoniem, ko skārušas akūtas ādas vīrusu infekcijas, tādas kā aukstumpumpas (*herpes simplex*) un masaliņas.

Ja Jums ir ādas infekcija, ārsts Jums nozīmēs piemērotu antibakteriālo terapiju. Kad infekcija būs izārstēta, tiks uzsākta {(Piešķirtais) nosaukums} terapija. Ja Jums rodas ādas infekcija {(Piešķirtais) nosaukums} terapijas laikā, prasiet padomu savam ārstam. Ārsts varētu likt pārtraukt {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanu, līdz infekcija tiks adekvāti kontrolēta.

{(Piešķirtais) nosaukums} var tikt saistīts ar palielinātu *herpes simplex* infekcijas risku (*eczema herpeticum*). Ja bieži parādās *herpes simplex* infekcijas pazīmes, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu. {(Piešķirtais) nosaukums} terapija jāpārtrauc nekavējoties, līdz infekcija ir izārstēta.

{(Piešķirtais) nosaukums} krēma lietošana var izraisīt ādas reakcijas aplikācijas vietā, piemēram, siltuma un/vai dedzināšanas sajūtu. Šīs reakcijas parasti ir vieglas un pārejošas. Ja reakcija aplikācijas vietā ir izteikta, pacientiem jākonsultējas ar ārstu.

Ja Jūs lietojat {(Piešķirtais) nosaukums}, neapsedziet apstrādāto ādas rajonu ar pārsējiem. Tomēr Jūs varat lietot normālu apģērbu.

{(Piešķirtais) nosaukums} terapijas laikā izvairieties no uzturēšanās saules gaismā, kalnu saules izmantošanas un solāriju apmeklējuma. Kad pēc {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas atrodaties ārā, valkājiet brīvu apģērbu, izmantojiet piemērotus aizsarglīdzekļus un minimāli uzturieties saules gaismā.

Ja Jums ir eritrodermija (gandrīz visa ķermeņa apsārtums) vai ādas sasilšanas, ko sauc par *Netherton's* sindromu, lūdzu, pirms {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Tāpat, pirms {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas, konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums ir ļaundabīgi ādas audzēji vai arī Jums ir novājināta (nestabila) imūnā sistēma, neatkarīgi no iemesla.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Ja Jūs esat vai plānojat palikt stāvoklī, pirms {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Jums nevajadzētu lietot {(Piešķirtais) nosaukums} grūtniecības laikā.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat {(Piešķirtais) nosaukums} vai citus medikamentus un barojat bērnu ar krūti. Nav datu, vai {(Piešķirtais) nosaukums} aktīvā viela pēc aplicēšanas uz ādas izdalās mātes pienā. Nav ieteicams {(Piešķirtais) nosaukums} aplicēt uz krūšu dziedzeriem zīdīšanas periodā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

{(Piešķirtais) nosaukums} neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un lietot mehāniskas iekārtas.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Ja Jums ir hronisks atopiskais dermatīts, pirms vakcinācijas veikšanas {(Piešķirtais) nosaukums} lietošana ir jāpārtrauc. Jautājiet padomu savam ārstam.

{(Piešķirtais) nosaukums} terapijas laikā Jums jāizvairās no uzturēšanās/lietošanas ultravioletajos staros (piemēram, UVA, PUVA vai UVB staros) vai sistēmisko imūnsupresīvo medikamentu lietošanas.

Iespējamība, ka {(Piešķirtais) nosaukums} varētu mijiedarboties ar citiem medikamentiem ir ļoti maza.

3. KĀ LIETOT {(PIEŠĶIRTAIS) NOSAUKUMS} KRĒMU

Vienmēr lietojiet {(Piešķirtais) nosaukums} tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

{(Piešķirtais) nosaukums} var aplicēt uz visiem ādas reģioniem, tai skaitā galvas ādā, uz sejas, kakla un ādas krokās. Lietojiet krēmu sekojoši:

- nomazgājiet un noslaukiet rokas;
- atveriet tūbiņu (pirmo reizi atverot tūbiņu, nepieciešams caurdurt alumīnija izvākojumu, izmantojot perforatoru tūbiņas korķīti);
- izspiediet krēmu uz pirksta;
- izsiediet krēmu plānā slānī pa visu bojāto ādas rajonu;
- lietojiet tikai uz ekzēmas skartajiem ādas rajoniem;
- ierīvējiet to maigi un rūpīgi ādā;
- aiztaisiet tūbiņu;

{(Piešķirtais) nosaukums} aplicē divas reizes dienā rītā un vakarā. {(Piešķirtais) nosaukums} var lietot kopā ar ādu mīkstinājošiem līdzekļiem. Ja Jūs lietojat ādu mīkstinājošus līdzekļus, lietojiet tos tūlīt pēc {(Piešķirtais) nosaukums} aplicēšanas.

Pēc {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanas neejiet dušā, vannā, vai nepeldiet. Tas var nomazgāt krēmu.

Cik ilgi lietot {(Piešķirtais) nosaukums}

Ilgstošai terapijai jābūt periodiskai un ne pārāk ilgai. Pārtrauciet {(Piešķirtais) nosaukums} lietošanu līdz ko ekzēmas simptomi ir izzuduši.

Lietojiet {(Piešķirtais) nosaukums} tik ilgi, cik to norādījis Jūsu ārsts.

Ja 6 nedēļu laikā nav uzlabojumu vai ja novēro slimības paasinājumu, lūdzu, pārtrauciet ārstēšanu un konsultējaties ar savu ārstu.

Atopiskā dermatīta (ekzēmas) ilgstošai ārstēšanai medikamentozo terapiju ar {(Piešķirtais) nosaukums} uzsāk, parādoties pirmajiem atopiskā dermatīta simptomiem. Tas palīdz novērst slimības paasinājumus. Ja pazīmes vai simptomi atkārtojas, Jums jāatsāk terapija no jauna.

Ja esat lietojis {(Piešķirtais) nosaukums} vairāk nekā noteikts

Ja Jūs esat lietojis vairāk {(Piešķirtais) nosaukums} nekā norādīts, vienkārši noslaukiet to.

Ja esat aizmirsis lietot {{Piešķirtais} nosaukums}

Ja Jūs esat aizmirsis lietot {{Piešķirtais} nosaukums}, aplicējiet to cik ātri vien iespējams un tad turpiniet kā ierasts.

Ja esat nejauši norijis nedaudz {{Piešķirtais} nosaukums}

Ja Jūs nejauši esat norijis {{Piešķirtais} nosaukums}, nekavējoties informējiet savu ārstu.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Biežāk novērotās blakusparādības ir reakcijas (piemēram, diskomforta sajūta) aplikācijas vietā. Šīs blakusparādības parasti ir vāji/vidēji izteiktas, īslaicīgas un novērojamas lietošanas vietā terapijas sākumā.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības, kas novērotas vairāk nekā 1 no katriem 10 pacientiem:

Dedzināšana un/vai sildīšana aplikācijas vietā.

Bieži sastopamas blakusparādības, kas novērotas mazāk nekā 1 no katriem 10 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no katriem 100 pacientiem:

Kairinājums, nieze un ādas apsārtums lietošanas vietā. Ādas infekcijas (piemērma, folikulīts).

Retāk sastopamas blakusparādības, kas novērotas mazāk nekā 1 no katriem 100 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no katriem 1000 pacientiem:

Ādas infekcijas, kā impetigo (bakteriāla ādas infekcija), *herpes simplex* (aukstumpumpas), *herpes zoster* (ādas lobīšanās), herpes simplex dermatīts (*eczema herpeticum*), *molluscum contagiosum* (vīrusu ādas infekcija, kārpas un furunkuli. Reakcijas lietošanas vietā, kā izsitumi, sāpes, durstīšana, ādas lobīšanās, sausuma, tūska and ekzēmas simptomu pastiprināšanās.

Reti sastopamas blakusparādības, kas novērotas mazāk nekā 1 no katriem 1000 pacientiem, bet vairāk nekā 1 no katriem 10 000 pacientiem:

Tūska, izsitumi, dedzināšana, nieze vai tūska tūlī pēc alkohola lietošanas. Alerģiskas ādas reakcijas (piemēram, tūska, nieze vai apsārtums).

Retos gadījumos saņemti ziņojumi par ļaundabīgo audzēju, tai skaitā limfomām un ādas vēzi, pacientiem, kuri lietojuši {{Piešķirtais} nosaukums}. Tomēr patreiz pieejamā informācija saistību ar {{Piešķirtais} nosaukums} lietošanu ne apstiprina, ne noliedz.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT {{PIEŠĶIRTAIS} NOSAUKUMS} KRĒMU

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesalsdēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāt tūbiņu cieši noslēgtu.

Nelietot pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un tūbiņas.

Atvērtas tūbiņas saturs jāizlieto 12 mēnešu laikā. Uz kastītes speciāli paredzētā vietā ieteicams atzīmēt datumu, kad Jūs pirmo reiz atverāt tūbiņu.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ja Jums rodas jautājumi vai neskaidrības par medikamenta lietošanu, vaicāriet savam ārstam vai farmaceitam.

Pēdējās pārskatīšanas datums:

{(Piešķirtais) nosaukums} krēms:

Ko {(Piešķirtais) nosaukums} satur

{(Piešķirtais) nosaukums} krēma aktīvā viela ir *pimecrolimus*.

{(Piešķirtais) nosaukums} krēma citas sastāvdaļas ir vidēja garuma ķēžu triglicerīdi, oleilspirts, propilēnglikols, stearilspirts, cetilspirts, mono- un diglicerīdi, nātrija cetostearilsulfāts, benzilspirts, bezūdens citronskābe, nātrija hidroksīds, attīrīts ūdens.

{(Piešķirtais) nosaukums} ārējais izskats un iepakojums

<[Aizpilda nacionāli]>

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

<[Aizpilda nacionāli]>

<Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:>

<{Dalībvalsts nosaukums}> <{Zāļu nosaukums}>

<{Dalībvalsts nosaukums}> <{Zāļu nosaukums}>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]>

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

IV PIELIKUMS
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

Valstu kompetentajām iestādēm, kuras koordinē atsauces dalībvalsts, ir jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki izpilda šādus nosacījumus:

1. Komunikācijas plāns

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jāievieš vispusīgs, objektīvs, kā parakstītājiem, tā pacientiem domāts komunikācijas plāns, kas ļautu uzsvērt *pimecrolimus* pareizu lietošanu saskaņā ar apstiprināto indikāciju; sniegt norādes, kad sākt un beigt lietošanu un kā lietot krēmu saskaņā ar slimības attīstības pakāpi; kā arī vēl vairāk vērstos pret neapstiprinātu izmantošanu (nepiemērota vecuma grupās un neapstiprinātās augsta riska grupās).

Pirms izplatīšanas reģistrācijas apliecības īpašniekiem riska kontroles plāna ietvaros atsauces dalībvalstij ir jāiesniedz izrakstītājiem un pacientiem paredzēto izglītojošo materiālu galīgjie varianti.

Vēstule ar virsrakstu "Cienījamais veselības aprūpes speciālist," attiecīgajiem veselības aprūpes speciālistiem ir jānosūta 2006. gada 3. aprīlī.

2. Limfomas pētījums

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem 2009. gadā ir jāatkārto limfomas pētījums un rezultāti jāziņo atsauces dalībvalstij.

3. Reģistra pētījums (C2311)

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem būs jāiesniedz atsauces dalībvalstij 10 gadu ilgā plānotā ļaužu grupu novērošanas pētījuma precizējumi ik 6 mēnešus, lai izvērtētu pediatrisko pacientu sistēmiskā vēža iespējamo risku.

4. Pētījums C2308

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jānodrošina šo gadījumu kontroles pētījuma datu atkārtota analīze, lai novērtētu ādas ļaundabīgo audzēju, izņemot melanomu, risku. Termiņi būs atkarīgi no šīs atkārtotās analīzes vēriena, kas tiks saskaņots ar atsauces dalībvalsti.

5. Farmakoloģijas/mehānikas pētījumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem riska kontroles plāna ietvaros ir jāziņo par visu plānoto mehānikas pētījumu rezultātiem. Ņemot vērā šos rezultātus, ar atsauces dalībvalsti tiks atkārtoti pārspriesta jaunu pētījumu nepieciešamība.

6. Neatkarīga Datu drošības uzraudzības padome (DSMB)

Reģistrācijas apliecību īpašnieki izveidos neatkarīgu Datu drošības uzraudzības padomi (DSMB), lai reizi 6 mēnešos, izmantojot visu klīniskajos pētījumos iegūto, kā arī farmakoepidemioloģisko un pēcreģistrācijas uzraudzības datu drošības informāciju, izvērtētu *pimecrolimus* drošību. Datu drošības uzraudzības padomē tiks iekļauti neatkarīgi ārsti ar pieredzi dermatoloģijā, pediatriskajā medicīnā, imunoloģijā, epidemioloģijā un onkoloģijā. Padome tiksies divas reizes gadā un izskatīs visus *pimecrolimus* klīnisko pētījumu, kā arī farmakoepidemioloģiskos un pēcreģistrācijas uzraudzības drošības datus. Datu drošības uzraudzības padome reizi 6 mēnešos publicēs ekspertu ziņojumu, kas tiks darīts zināms visām ES valstu kompetentajām iestādēm un pievienots regulāri atjauninātajiem drošības pārskatiem. Pirmais ziņojums tiks iesniegts 2007. gadā un šī prasība tiks regulāri pārskatīta.

7. Pacientu HIV statuss, HTLV-1 T-šūnu limfomām un EVB statuss B-šūnu limfomām

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem, ziņojot likumdošanas iestādēm par atsevišķiem audzējiem, kā arī sniedzot regulāri atjauninātos drošības pārskatus, ir jānorāda arī imūnsistēmas statuss un seroloģijas dati, ja tādi ir.

8. Regulāri atjauninātie drošības pārskati

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāturpina iesniegt regulāri atjauninātos drošības pārskatus ik 6 mēnešus. Tie tiks regulāri pārskatīti.

Ir jāpārbauda audzēju un *herpes zoster* gadījumi, regulāros precizējumus iekļaujot regulāri atjauninātajos drošības pārskatos.

9. Riska kontroles plāns

Saskaņā ar “Cilvēkiem paredzēto zāļu riska kontroles sistēmu vadlīniju (EMA/CHMP/96268/2005)”, reģistrācijas apliecību īpašniekiem atsauces dalībvalstij ir jāiesniedz pilns riska kontroles plāns.

10. *Pimecrolimus* lietošana ES salīdzinot ar ASV

Reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāizskaidro acīmredzamās atšķirības *pimecrolimus* lietošanā ASV un ES.

11. Cik izplatīta ir neapstiprināta izmantošana pacientiem, kas neslimo ar AD?

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jānoskaidro, cik izplatīta ir *Eidel* lietošana pacientiem, kas neslimo ar AD, un konstatētie fakti jādara zināmi katru gadu. Ziņojumos ir jāiekļauj visas vecuma grupas, ieskaitot cilvēkus, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu.

12. Cik izplatīta ir neapstiprināta izmantošana AD slimniekiem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu?

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem ir jānoskaidro, cik izplatīta ir *pimecrolimus* neapstiprināta izmantošana pacientiem, kas nav sasnieguši 2 gadu vecumu.