

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

Estado-Membro	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Áustria	Elidel	1 %	Creme	Uso cutâneo
Bélgica	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Elidel 1%	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Bélgica	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Bélgica	Isaplic 1%	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
República Checa	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nākladového Nādraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1% Krém	1%	Creme	Uso cutâneo
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Creme 15 g	Uso cutâneo
Chipre	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Chipre	Elidel cream 1%	1%	Creme 30 g	Uso cutâneo
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo

Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Aregen	1%	Creme	Uso cutâneo
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dinamarca	Velov	1%	Creme	Uso cutâneo
Estónia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlândia	Elidel	Creme 1%	Creme	Uso cutâneo
Finlândia	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finlândia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
França	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 15 g	Uso cutâneo
França	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 30 g	Uso cutâneo
França	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 60 g	Uso cutâneo
França	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON França	Elidel	1%	Creme 100 g	Uso cutâneo

Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
Alemanha	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Alemanha	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Creme	Uso cutâneo
Grécia	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grécia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
Grécia	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grécia	Aregen	1%	Creme	Uso cutâneo
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók-Ház, V. em Hungria	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Creme	Uso cutâneo
Islândia	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dinamarca	Elidel cream 1%	1%	Creme	Uso cutâneo

Itália	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itália	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
Itália	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Itália	Ombex	1%	Creme	Uso cutâneo
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlândia	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
Lituânia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finlândia	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel	1% w/w	Creme	Uso cutâneo
Noruega	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Noruega	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo

Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Portugal	Novartis Farma – Produtos Farmacêuticos S.A Rua do Centro Empresarial Edifício nº8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal.	Aregen	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Portugal	Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial Edifício nº8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Creme	Uso cutâneo
Eslováquia	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 República Checa	Elidel 1%	10 mg em 1g (1%)	Creme	Uso cutâneo
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Alemanha	Elidel	1%	Creme	Uso cutâneo
Espanha	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Elidel 1 % cream	1%	Creme	Uso cutâneo
Espanha	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Pimecrolimus Novartis 1 % cream	1 %	Creme	Uso cutâneo
Espanha	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Espanha	Rizan 1 % cream	1%	Creme	Uso cutâneo

Suécia	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Suécia	Elidel	1% creme	Creme	Uso cutâneo
Países Baixos	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Países Baixos	Elidel, crème 10 mg/g	10mg por g	Creme	Uso cutâneo
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Reino Unido	Elidel 1% Cream	1% w/w	Creme	Uso cutâneo

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS
APRESENTADOS PELA EMEA**

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS COM PIMECROLIMUS (ver Anexo I)

O pimecrolimus é um inibidor da calcineurina aprovado com a formulação de creme, com uma concentração de 1%. O pimecrolimus foi inicialmente aprovado para utilização em doentes com dermatite atópica (DA) moderada a grave com idade igual ou superior a 2 anos, para tratamento de curto prazo de sinais e sintomas e tratamento intermitente de longo prazo para prevenção da progressão de eritemas cutâneos.

A Dinamarca solicitou ao CHMP o seu parecer sobre o perfil de risco/benefício do pimecrolimus, tendo em conta questões de eficácia e segurança relativamente ao potencial risco de cancro. Na sequência desse pedido, o CHMP analisou os dados sobre eficácia e os dados disponíveis sobre esta matéria de segurança, incluindo relatórios de farmacovigilância, dados de estudos não clínicos, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

No que respeita à eficácia, o pimecrolimus é menos eficaz do que o tratamento de primeira linha para a DA (corticosteróides tópicos). Por conseguinte, a CHMP recomendou a restrição das indicações terapêuticas para os casos dos doentes em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível. Estes casos podem incluir intolerância a corticosteróides tópicos, ausência de efeito dos corticosteróides tópicos e utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento intermitente prolongado com corticosteróides tópicos pode ser desaconselhado.

A exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa em doentes transplantados após a administração sistémica de inibidores da calcineurina foi associada a um maior risco de desenvolvimento de linfomas e malignidades cutâneas. A exposição sistémica é limitada durante a utilização tópica do pimecrolimus. Contudo, não é possível excluir a possibilidade de um efeito imunossupressor local ao nível da pele.

Foram relatados casos de malignidades (incluindo linfoma de células T cutâneo (CTCL) e cancro da pele) durante o desenvolvimento clínico e a experiência de farmacovigilância em associação com o uso de pimecrolimus tópico. As malignidades relatadas apresentavam origens e localizações muito diversas. A duração da exposição ao creme com pimecrolimus até ao diagnóstico de malignidade foi também diferente em todos os casos, não tendo sido possível detectar qualquer tendência específica. O CHMP concordou que o diagnóstico destas malignidades cutâneas é difícil, já que podem emular a DA. No entanto, após a análise dos dados disponíveis, o CHMP concluiu que não é possível excluir uma potencial associação com a utilização de pimecrolimus.

O CHMP analisou igualmente os dados disponibilizados por ensaios clínicos e estudos epidemiológicos. Nesta fase, o CHMP considera que os dados produzidos pelos estudos epidemiológicos relatados não permitem tirar conclusões quanto ao potencial risco de malignidade. Estes dados não são geralmente conclusivos e os estudos apresentam insuficiências que limitam a sua interpretação, principalmente os reduzidos períodos de exposição, os períodos demasiado reduzidos de acompanhamento posterior e lacunas ao nível da metodologia. São necessárias algumas alterações aos desenhos dos estudos, bem como mais tempo, de modo a que o pimecrolimus seja utilizado por mais indivíduos e observado durante um período de tempo suficiente.

Tendo em conta os dados disponíveis até ao momento, o CHMP concluiu que é necessário estabelecer com maior precisão a segurança a longo prazo do pimecrolimus. O titular da AIM implementou já um plano de monitorização da segurança, a fim de continuar a avaliar a segurança a longo prazo do pimecrolimus, incluindo um registo em doentes pediátricos.

O CHMP manifestou igualmente a sua preocupação relativamente ao nível de uso de pimecrolimus tópico em crianças com menos de 2 anos de idade (uso não aprovado), idade em que o sistema

imunológico está ainda em desenvolvimento. Por conseguinte, o CHMP solicitou ao titular da AIM que tome as medidas adequadas no sentido de garantir que o Elidel não é utilizado neste grupo etário.

O Comité concluiu igualmente que o folheto informativo deverá incluir advertências sobre o potencial risco de malignidades e reflectir a utilização em segunda linha.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS

Considerando que:

- o Comité analisou a questão submetida à sua apreciação ao abrigo do artigo 31º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativa a medicamentos contendo pimecrolimus tópico;
- o Comité considerou que o creme com pimecrolimus é eficaz no tratamento da dermatite atópica ligeira ou moderada; contudo o CHMP considerou que as indicações terapêuticas devem restringir-se aos doentes em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível;
- o Comité teve conhecimento de relatos de casos de malignidade (incluindo cancro cutâneo e linfoma) em doentes tratados com creme com pimecrolimus. Tendo em conta os dados disponíveis (incluindo dados pré-clínicos, clínicos e epidemiológicos), o CHMP concluiu que a potencial associação com a utilização do pimecrolimus não pode ser excluída, pelo que são necessários dados adicionais para garantir um perfil de segurança aceitável a longo prazo;
- por conseguinte, o Comité considerou que o perfil de benefício/risco dos medicamentos com pimecrolimus é favorável no “tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada, quando o tratamento com corticosteróides tópicos não é recomendável ou é impossível. Estes casos podem incluir intolerância a corticosteróides tópicos, ausência de efeito dos corticosteróides tópicos e utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento intermitente prolongado com corticosteróides tópicos pode ser desaconselhado”. Adicionalmente, o CHMP concluiu que as seguintes informações deverão ser incluídas nos Resumos das Características do Medicamento e nas secções pertinentes dos Folhetos Informativos:
 - O tratamento com pimecrolimus só deve ser recomendado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento de dermatite atópica.
 - O tratamento deve ser intermitente e não contínuo.
 - Declaração que chame a atenção para o facto de o pimecrolimus não dever ser aplicado em lesões consideradas potencialmente malignas ou pré-malignas.
 - O creme com pimecrolimus não deve ser utilizado em adultos ou crianças imunocomprometidos.
 - Declaração no sentido de que o creme com pimecrolimus não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade.
 - Declaração com indicação dos casos de malignidades relatados na fase de farmacovigilância,

o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos indicados no Anexo I. As versões alteradas das secções pertinentes dos Resumos das Características do Medicamento e dos Folhetos Informativos constam do Anexo III.

ANEXO III

"Nota: Este Anexo III (Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo) foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo pimecrolimus.

O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar este Anexo III conforme necessário. Assim, este Anexo III pode não representar necessariamente o texto actual."

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)}

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 g de creme contém 10 mg de pimecrolimus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Creme.

Esbranquiçado e homogéneo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos com dermatite atópica ligeira ou moderada em que o tratamento com corticosteróides tópicos não é aconselhável ou não é possível. Tal poderá incluir:

- Intolerância aos corticosteróides tópicos
- Ineficácia dos corticosteróides tópicos
- Utilização no rosto e no pescoço, zonas em que o tratamento prolongado intermitente com corticosteróides tópicos poderá ser inadequado

4.2 Posologia e modo de administração

{Nome (de fantasia)} deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e no tratamento da dermatite atópica.

{Nome (de fantasia)} pode ser utilizado a curto termo para tratamento dos sinais e sintomas do eczema atópico e intermitentemente a longo termo para prevenção da progressão para erupções.

O tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser iniciado assim que surjam os primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica. Elidel só deve ser aplicado nas áreas afectadas com dermatite atópica. {Nome (de fantasia)} deve ser usado durante o menor período de tempo possível durante as erupções cutâneas causadas pela doença. O doente ou o prestador de cuidados devem interromper o tratamento com {Nome (de fantasia)} quando os sinais e sintomas desaparecem. O tratamento deve ser intermitente, a curto termo e não contínuo. {Nome (de fantasia)} deve ser aplicado numa camada fina nas áreas afectadas duas vezes por dia.

Dados de estudos clínicos suportam o tratamento intermitente com {Nome (de fantasia)} durante até 12 meses.

Se não ocorrer uma melhoria após 6 semanas, ou em caso de exacerbação da doença, o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser interrompido. Deve ser reavaliado o diagnóstico de dermatite atópica e devem ser consideradas outras opções terapêuticas.

Adultos

Aplicar uma camada fina de {Nome (de fantasia)} na pele afectada, duas vezes por dia, e esfregar suavemente até penetração completa. Cada região de pele afectada deve ser tratada com {Nome (de fantasia)} até ao desaparecimento da lesão e, nessa altura, o tratamento deve ser interrompido.

{Nome (de fantasia)} pode ser usado em todas as áreas cutâneas, incluindo a cabeça e o rosto, o pescoço e as áreas intertriginosas, excepto nas membranas mucosas. {Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado sob oclusão (ver Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

No controlo a longo termo da dermatite atópica (eczema), o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser iniciado assim que surjam os primeiros sinais e sintomas de dermatite atópica, para prevenir as erupções cutâneas causadas pela doença. {Nome (de fantasia)} deve ser usado duas vezes por dia.

Os emolientes podem ser aplicados imediatamente após a utilização de {Nome (de fantasia)}.

Doentes pediátricos

A utilização de {Nome (de fantasia)} em doentes com idade inferior a 2 anos não é recomendada até estarem disponíveis dados adicionais.

Para crianças (2-11 anos) e adolescentes (12-17 anos) a posologia e modo de administração são idênticos aos dos adultos.

Doentes idosos

A dermatite atópica (eczema) é observada raramente em doentes com idade superior a 65 anos. Os estudos clínicos com {Nome (de fantasia)} não incluíram um número suficiente de doentes neste nível etário para determinar se eles respondem de forma diferente comparativamente a doentes mais novos.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao pimecrolimus, outras macrolactamas ou a qualquer dos excipientes. Para excipientes, ver 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

{Nome (de fantasia)} não deve ser usado em doentes com imunodeficiências congénitas ou adquiridas ou em doentes submetidos a terapia que provoque imunossupressão.

O efeito a longo termo ao nível da resposta imunitária cutânea local e da incidência de doenças malignas cutâneas é desconhecido. {Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado em erupções cutâneas malignas ou pré- malignas.

{Nome (de fantasia)} não deve ser aplicado em áreas afectadas por infecções virais agudas cutâneas (herpes simples, varicela).

A eficácia e segurança de {Nome (de fantasia)} não foram avaliadas no tratamento de dermatite atópica infectada clinicamente. Antes de se iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)}, as infecções clínicas nos locais de tratamento devem ser excluídas.

Uma vez que os doentes com dermatite atópica apresentam uma predisposição a infecções cutâneas superficiais incluindo eczema herpético (erupção variceliforme de Kaposi), o tratamento com {Nome (de fantasia)} pode estar associado a um risco aumentado de infecções cutâneas pelo vírus herpes simples, ou eczema herpético (manifestando-se através de uma disseminação rápida de lesões vesiculares e erosivas). Na presença de infecção cutânea por herpes simples, o tratamento com {Nome (de fantasia)} no local da infecção deve ser interrompido até a infecção viral ter desaparecido.

Os doentes com dermatite atópica grave podem apresentar um risco aumentado de infecções cutâneas bacterianas (impetigo) durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}.

A utilização de {Nome (de fantasia)} pode causar reacções ligeiras e transitórias no local de aplicação, tais como uma sensação de calor e/ou de ardor. Se a reacção no local de aplicação for grave, a relação risco-benefício do tratamento deve ser re-avaliada.

Deve ser evitado o contacto com os olhos e com as membranas mucosas. Em caso de aplicação accidental nestas áreas, o creme deve ser cuidadosamente retirado e/ou a zona abrangida lavada com água.

Os médicos devem aconselhar os doentes sobre as medidas apropriadas de protecção solar, tais como a minimização do tempo de exposição solar, a utilização de protectores solares e cobertura da pele com vestuário apropriado (ver Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção).

{Nome (de fantasia)} contém álcool cetílico e álcool estearílico que podem causar reacções cutâneas locais. {Nome (de fantasia)} também contém propilenoglicol, que pode causar irritação cutânea.

{Nome (de fantasia)} contém a substância activa pimecrolimus, um inibidor da calcineurina. Em doentes transplantados, a exposição sistémica prolongada a imunossupressão intensa após administração sistémica de inibidores da calcineurina esteve associada a um aumento do risco de desenvolvimento de linfomas e doenças malignas cutâneas.

Foram relatados casos de doenças malignas, incluindo linfoma cutâneo e outros tipos de linfoma, e cancro da pele em doentes a utilizar pimecrolimus creme (ver secção 4.8). No entanto, os doentes com dermatite atópica tratados com {Nome (de fantasia)} não apresentaram níveis sistémicos significativos de pimecrolimus.

Populações com risco de exposição sistémica potencialmente superior

A utilização de {Nome (de fantasia)} não foi estudada em doentes com síndrome de Netherton. Devido ao potencial para uma absorção sistémica aumentada de pimecrolimus, não se recomenda a utilização de {Nome (de fantasia)} em doentes com síndrome de Netherton.

Uma vez que a segurança de {Nome (de fantasia)} não foi estabelecida em doentes com eritrodermia, a utilização do medicamento nesta população de doentes não pode ser recomendada.

A utilização de {Nome (de fantasia)} sob oclusão não foi estudada em doentes. Não são recomendados pensos oclusivos.

Em doentes com pele gravemente inflamada e/ou danificada, as concentrações sistémicas podem ser superiores.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As interacções potenciais entre {Nome (de fantasia)} e outros medicamentos não foram avaliadas sistematicamente. O pimecrolimus é metabolizado exclusivamente pelo CYP 450 3A4. Com base na sua extensão de absorção mínima, é improvável que ocorram interacções entre {Nome (de fantasia)} e medicamentos administrados por via sistémica (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

Os dados actuais indicam que {Nome (de fantasia)} pode ser usado simultaneamente com antibióticos, antihistamínicos e corticosteróides (orais/nasais/de inalação).

Com base na extensão de absorção mínima, é improvável que ocorra uma potencial interacção sistémica com a vacinação. No entanto, esta interacção não foi estudada. Como tal, em doentes com

doença extensa, é recomendado que as vacinas sejam administradas durante os intervalos sem tratamento.

Não existe experiência sobre a utilização concomitante de terapêuticas imunossupressoras usadas para o tratamento do eczema atópico tais como radiação UVB, UVA, PUVA, azatioprina e ciclosporina A.

{Nome (de fantasia)} não tem potencial fotocarcinogénico em animais (ver Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). No entanto, uma vez que não se conhece a relevância para o ser humano, durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser evitada a exposição excessiva da pele à luz ultravioleta incluindo luz de solários, ou terapêutica com PUVA, UVA ou UVB.

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de {Nome (de fantasia)} em mulheres grávidas. Estudos em animais usando aplicação dérmica não indicam efeitos nocivos directos ou indirectos em relação ao desenvolvimento embrionário/fetal. Estudos em animais após aplicação oral mostraram toxicidade reprodutiva (ver Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Com base na extensão de absorção mínima do pimecrolimus após aplicação tópica de {Nome (de fantasia)} (ver Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), o risco potencial para o ser humano é considerado limitado. No entanto, {Nome (de fantasia)} não deve ser usado durante a gravidez.

Aleitamento

Não foram realizados estudos em animais para avaliar a excreção no leite após aplicação tópica e a utilização de {Nome (de fantasia)} em mulheres a amamentar não foi estudada. Não se sabe se o pimecrolimus é excretado no leite após aplicação tópica.

No entanto, com base na extensão de absorção mínima do pimecrolimus após aplicação tópica de {Nome (de fantasia)}, (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas), considera-se que o risco potencial para o ser humano é limitado. Recomenda-se precaução quando {Nome (de fantasia)} for utilizado em mulheres a amamentar.

As mulheres a amamentar podem utilizar {Nome (de fantasia)} mas não devem aplicar o creme na mama de modo a evitar uma ingestão oral não intencional pelo recém-nascido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

{Nome (de fantasia)} não tem qualquer efeito conhecido na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos mais frequentes foram reacções no local de aplicação as quais foram reportadas por aproximadamente 19% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} e 16% dos doentes nos grupos controlo. Estas reacções ocorreram geralmente no início do tratamento, foram ligeiras/moderadas e de curta duração.

Estimativas de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$, incluindo relatos isolados).

- muito frequentes: ardor no local de aplicação.
- frequentes: reacções no local de aplicação (irritação, prurido e eritema), infecções cutâneas (foliculite).

- pouco frequentes: furúnculos, impetigo, herpes simples, herpes zoster, dermatite por herpes simples (eczema herpético), *molluscum contagiosum*, papiloma cutâneo, perturbações no local de aplicação tais como exantema, dor, parestesia, descamação, secura, edema e condição agravada.
- Raros: intolerância ao álcool (na maioria dos casos, rubor, erupções cutâneas, ardor, prurido ou edema ocorreram pouco após a ingestão de álcool), reacções alérgicas cutâneas (por ex.: dermatite, urticária).

Pós-comercialização: Foram relatados casos de doenças malignas, incluindo linfoma cutâneo e outros tipos de linfoma, e cancro da pele em doentes a utilizar pimecrolimus creme (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Não houve qualquer experiência de sobredosagem com {Nome (de fantasia)}.

Não foram relatados incidentes de ingestão acidental.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos dermatológicos, código ATC: D11AX15.

Farmacologia não clínica

O pimecrolimus é um anti-inflamatório lipofílico derivado macrolactâmico da ascomicina e um inibidor celular selectivo da produção e libertação de citocinas pró-inflamatórias.

O pimecrolimus liga-se com afinidade elevada à macrofilina-12 e inibe a fosfatase da calcineurina dependente de cálcio. Como consequência, bloqueia a síntese de citocinas inflamatórias nas células T.

O pimecrolimus mostra uma elevada actividade anti-inflamatória em modelos animais de inflamação cutânea após aplicação tópica e sistémica. No modelo de dermatite alérgica de contacto no porco, o pimecrolimus tópico é tão eficaz como os corticosteróides potentes. Ao contrário dos corticosteróides, o pimecrolimus não causa atrofia cutânea em porcos e não afecta as células de Langerhan na pele de murino.

O pimecrolimus não diminui a resposta imunitária primária nem afecta os nódulos linfáticos na dermatite alérgica de contacto em murino. O pimecrolimus tópico tem uma penetração similar, mas uma permeação muito menor através da pele humana do que os corticosteróides, indicando um potencial muito baixo para absorção sistémica.

Em conclusão, o pimecrolimus tem um perfil farmacológico selectivo para a pele diferente daquele dos corticosteróides.

Dados clínicos

O perfil de eficácia e segurança de {Nome (de fantasia)} foi avaliado em mais de 2000 doentes incluindo bebés (≥ 3 meses), crianças, adolescentes e adultos que participaram em estudos de fase II e III. Mais de 1500 destes doentes foram tratados com {Nome (de fantasia)} e mais de 500 foram tratados com tratamento controlo, i.e., com veículo de {Nome (de fantasia)} e/ou corticosteróides tópicos.

Tratamento a curto termo (agudo)

Crianças e adolescentes: foram conduzidos dois ensaios de 6 semanas, controlados por veículo incluindo um total de 403 doentes pediátricos com idades de 2 a 7 anos. Os doentes foram tratados duas vezes por dia com {Nome (de fantasia)}. Os dados de ambos os estudos foram agrupados.

Bebés: foi conduzido um estudo semelhante de 6 semanas em 186 doentes com idades de 3-23 meses.

Nestes três estudos de 6 semanas, os resultados de eficácia para os objectivos foram os seguintes:

Objectivo	Critério	Crianças e adolescentes			Bebés		
		{Nome (de fantasia)} 1% (N = 267)	Veículo (N = 136)	Valor de p	{Nome (de fantasia)} 1% (N = 123)	Veículo (N = 63)	Valor de p
IGA*:	Livre ou quase livre ¹	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA *	Melhoria ²	59,9%	33%	Não realizado	68%	40%	Não realizado
Prurido:	Ausente ou ligeiro	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI ⁰	Global (alt. % média) ³	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI ⁰	Cabeça/Pescoço (alt. % média) ³	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

*: Avaliação Global do Investigador

⁰: Índice de Gravidade da Área do Eczema (EASI): alteração % média nos sinais clínicos (eritema, infiltração, escoriação, liquenificação) e área de superfície corporal envolvida

¹: valor de p baseado no teste CMH estratificado por centro

²: Melhoria = IGA mais baixo do que na origem

³: valor de p baseado no modelo ANCOVA de EASI no objectivo do Dia 43, com o centro e tratamento como factores e o EASI na origem (Dia 1) como co-variável

Foi observada uma melhoria significativa no prurido na primeira semana de tratamento em 44% das crianças e adolescentes e em 70% dos bebés.

Adultos: {Nome (de fantasia)} foi menos eficaz do que betametasona-17-valerato a 0,1% no tratamento a curto termo (3 semanas) de adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Tratamento a longo termo

Foram realizados dois estudos em dupla ocultação sobre o controlo a longo termo da dermatite atópica em 713 crianças e adolescentes (2-17 anos) e 251 bebés (3-23 meses). {Nome (de fantasia)} foi avaliado como terapêutica base.

{Nome (de fantasia)} foi usado aos primeiros sinais de ardor e rubor para prevenir a progressão para erupções de dermatite atópica. Apenas em caso de erupção de doença grave não controlada pelo {Nome (de fantasia)}, foi iniciado o tratamento com corticosteróides tópicos de média potência. Quando a terapêutica com corticosteróides foi iniciada para o tratamento das erupções, a terapêutica com {Nome (de fantasia)} foi interrompida. O grupo controlo recebeu veículo de {Nome (de fantasia)} de modo a manter a ocultação dos estudos.

Ambos os estudos mostraram uma redução significativa na incidência das erupções ($p < 0,001$) no tratamento com {Nome (de fantasia)}; o tratamento com {Nome (de fantasia)} mostrou melhor eficácia em todas as avaliações secundárias (Índice de Gravidade da Área do Eczema, Avaliação Global de Investigadores, avaliação do indivíduo); o prurido foi controlado numa semana com {Nome (de fantasia)}. Mais doentes tratados com {Nome (de fantasia)} completaram os 6 meses (crianças [61% com {Nome (de fantasia)} vs 34% com controlo]; bebés [70% com {Nome (de fantasia)} vs

33% com controlo]) e os 12 meses sem nenhuma erupção (crianças [51% com {Nome (de fantasia)} vs 28% com controlo], bebés [57% com {Nome (de fantasia)} vs 28% com controlo]).

{Nome (de fantasia)} teve um efeito poupador na utilização de corticosteróides tópicos: mais doentes tratados com {Nome (de fantasia)} não usaram corticosteróides nos 12 meses (crianças: 57% com {Nome (de fantasia)} vs 32% com controlo; bebés: 64% com {Nome (de fantasia)} vs 35% com controlo). A eficácia de {Nome (de fantasia)} foi mantida ao longo do tempo.

Foi realizado um estudo de 6 meses randomizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado por veículo de características semelhantes em 192 adultos com dermatite atópica moderada a grave. Foi usada medicação tópica com corticosteróides em $14,2 \pm 24,2\%$ dos dias do período de tratamento de 24 semanas no grupo com {Nome (de fantasia)} e em $37,2 \pm 34,6\%$ dos dias no grupo controlo ($p < 0,001$). Um total de 50,0% dos doentes tratados com {Nome (de fantasia)} não experimentou qualquer erupção comparado com 24,0% dos doentes randomizados para o grupo controlo.

Foi conduzido um estudo de um ano em dupla ocultação em adultos com dermatite atópica moderada a grave para comparar {Nome (de fantasia)} com o creme de triancinolona acetónico a 0,1% (para o tronco e extremidades) mais creme de acetato de hidrocortisona a 1% (para a face, pescoço e áreas intertriginosas). Tanto {Nome (de fantasia)} como os corticosteróides tópicos foram usados sem restrições. Metade dos doentes no grupo controlo recebeu corticosteróides tópicos durante mais de 95% dos dias do estudo. {Nome (de fantasia)} foi menos eficaz que o creme de triancinolona acetónico a 0,1% (para o tronco e extremidades) mais creme de acetato de hidrocortisona a 1% (para a face, pescoço e áreas intertriginosas) no tratamento a longo termo (52 semanas) de adultos com dermatite atópica moderada a grave.

Os ensaios clínicos a longo termo tiveram a duração de 1 ano. Não existem dados clínicos para além de 1 ano de tratamento.

Não foi estudada uma frequência de aplicação superior a duas vezes por dia.

Estudos especiais

Os estudos de tolerabilidade demonstraram que {Nome (de fantasia)} não mostrou potencial de sensibilização por contacto, fototóxico ou fotossensibilizante, nem mostraram qualquer irritação cumulativa.

O potencial atrofogénico de {Nome (de fantasia)} em seres humanos foi testado em comparação com esteróides tópicos média e altamente potentes (creme de betametasona-17-valerato a 0,1%, creme de acetónico de triancinolona a 0,1%) e veículo em dezasseis voluntários saudáveis tratados durante 4 semanas. Ambos os corticosteróides tópicos induziram uma redução significativa na espessura da pele medida por ecografia, comparados com {Nome (de fantasia)} e veículo, os quais não induziram uma redução da espessura cutânea.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Dados em animais

A biodisponibilidade do pimecrolimus em cobaias após uma dose dérmica única (aplicada durante 22 h sob semi-oclusão) foi 0,03%. A quantidade de substância activa na matéria existente na pele no local de aplicação (quase exclusivamente pimecrolimus inalterado) permaneceu praticamente constante durante 10 dias.

Dados em seres humanos

Absorção em adultos

A exposição sistémica ao pimecrolimus foi investigada em 12 adultos com dermatite atópica que foram tratados com {Nome (de fantasia)} duas vezes por dia durante 3 semanas. A área de superfície

corporal (ASC) afectada variou de 15-59%. 77,5% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus estiveram abaixo de 0,5 ng/ml e 99,8% das amostras totais estiveram abaixo de 1 ng/ml. A concentração sanguínea mais elevada de pimecrolimus foi 1,4 ng/ml num doente.

Em 40 doentes adultos tratados até 1 ano com {Nome (de fantasia)}, tendo 14-62% da sua ASC afectada no início, 98% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus foram inferiores a 0,5 ng/ml. Uma concentração sanguínea máxima de 0,8 ng/ml foi medida em apenas 2 doentes da semana 6 de tratamento. Não houve nenhum aumento na concentração sanguínea ao longo do tempo em qualquer doente durante os 12 meses de tratamento. Em 8 doentes adultos com dermatite atópica, nos quais puderam ser quantificados níveis de AUC, os valores de AUC_(0-12h) variaram de 2,5 a 11,4 ng.h/ml.

Absorção em crianças

A exposição sistémica ao pimecrolimus foi investigada em 58 doentes pediátricos com idades de 3 meses a 14 anos. A ASC afectada variou de 10-92%. Estas crianças foram tratadas com {Nome (de fantasia)} duas vezes por dia durante 3 semanas e cinco delas foram tratadas durante até 1 ano numa base "quando necessário".

As concentrações sanguíneas de pimecrolimus foram consistentemente baixas independentemente da extensão das lesões tratadas ou da duração da terapêutica. Estas mantiveram-se num intervalo semelhante ao medido em doentes adultos. Cerca de 60% das concentrações sanguíneas de pimecrolimus estiveram abaixo de 0,5 ng/ml e 97% de todas as amostras estiveram abaixo de 2,0 ng/ml. As concentrações sanguíneas mais elevadas medidas em 2 doentes pediátricos com idades de 8 meses a 14 anos foram 2,0 ng/ml.

Em bebés (com idades de 3 a 23 meses), a concentração sanguínea mais elevada medida num doente foi 2,6 ng/ml. Nas 5 crianças tratadas durante 1 ano, as concentrações sanguíneas foram consistentemente baixas (concentração sanguínea máxima foi 1,94 ng/ml em 1 doente). Não houve aumento na concentração sanguínea ao longo do tempo em qualquer doente durante os 12 meses de tratamento.

Em 8 doentes pediátricos com idades de 2-14 anos, a AUC_(0-12h) variou de 5,4 a 18,8 ng.h/ml. Os intervalos de AUC observados em doentes com <40% da ASC afectada na origem foram comparáveis aos de doentes com ≥40% da ASC.

A área de superfície corporal máxima tratada foi 92% em estudos de farmacologia clínica e até 100% em ensaios de Fase III.

Distribuição, Metabolismo e Excreção

Consistentemente com a sua selectividade cutânea, após aplicação tópica, os níveis sanguíneos de pimecrolimus são muito baixos. Como tal, o metabolismo do pimecrolimus não pode ser determinado após administração tópica.

Após administração oral única de pimecrolimus marcado radioactivamente em indivíduos saudáveis, o pimecrolimus inalterado foi o principal componente detectado no sangue e também numerosos metabolitos menores de polaridade moderada que pareceram ser produtos de O-desmetilações e oxigenações.

A substância activa marcada radioactivamente foi excretada principalmente através das fezes (78,4%) e apenas uma pequena fracção (2,5%) foi recuperada na urina. A recuperação média total de radioactividade foi 80,9%. O composto original não foi detectado na urina e menos de 1% da radioactividade nas fezes foi atribuída ao pimecrolimus inalterado.

Não foi observado metabolismo do pimecrolimus na pele humana *in vitro*.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos convencionais de toxicidade com dose repetida, toxicidade reprodutiva e carcinogenicidade após administração oral produziram efeitos em exposições que excedem suficientemente aquelas atingidas no ser humano, para ter significado clínico negligenciável. O pimecrolimus não teve potencial genotóxico, antigénico, fototóxico, fotoalergénico ou fotocarcinogénico. A aplicação dérmica em estudos de desenvolvimento embrionário/fetal em ratos e coelhos e em estudos de carcinogenicidade em murganhos e ratos foi negativa.

Foram observados efeitos nos órgãos reprodutores e funções alteradas das hormonas sexuais em ratos macho e fêmea em estudos de toxicidade de dose repetida após administração oral de 10 ou 40 mg/kg/dia (= 20 a 60 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica). Isto é reflectido pelos resultados do estudo de fertilidade. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para a fertilidade feminina foi 10 mg/kg/dia (= 20 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica). No estudo de embriotoxicidade oral em coelhos, foi observada uma taxa de reabsorção mais elevada associada a toxicidade materna a 20 mg/kg/dia (= 7 vezes a exposição máxima humana após aplicação dérmica); o número médio de fetos vivos não foi afectado.

Foram observados aumentos da incidência de linfomas, dependentes da dose, em todas as doses num estudo de toxicidade oral em macacos, com a duração de 39 semanas. Verificaram-se sinais de recuperação e/ou pelo menos reversibilidade parcial dos efeitos após a interrupção da administração em alguns animais. A incapacidade para determinar um NOAEL impossibilita uma avaliação da margem de segurança entre uma concentração não carcinogénica no macaco e exposições em doentes. A exposição sistémica no LOAEL de 15 mg/kg/dia foi 31 vezes a exposição máxima mais elevada observada num ser humano (doente pediátrico). Não pode ser completamente excluído o risco para o ser humano uma vez que o potencial para imunossupressão local com o uso a longo termo de pimecrolimus é desconhecido.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Triglicéridos de cadeia média
Álcool oleílico
Propilenoglicol
Álcool estearílico
Álcool cetílico
Mono e diglicéridos
Sulfato de sódio cetostearílico
Álcool benzílico
Ácido cítrico anidro
Hidróxido de sódio
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos. Após a primeira abertura da bisnaga: 12 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Bisnaga de alumínio com uma camada protectora interior de fenol-epoxi e tampa de rosca em polipropileno.

Bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os emolientes podem ser aplicados juntamente com {Nome (de fantasia)} r(ver Secção 4.2 Posologia e modo de administração).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Data da revisão

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

{NATUREZA/TIPO}

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia)} 1% creme

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Pimecrolimus

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

1 g de creme contém 10 mg de pimecrolimus

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Triglicéridos de cadeia média, Álcool oleílico, Propilenoglicol, Álcool estearílico, Álcool cetílico, Mono e diglicéridos, Sulfato de sódio cetostearílico, Álcool benzílico, Ácido cítrico anidro, Hidróxido de sódio, Água purificada

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Creme

Bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas. [A ser completado nacionalmente, conforme apropriado]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso cutâneo.

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP: {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

Aplicar uma camada fina de {Nome (de fantasia)} e cobrir completamente a pele afectada.

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

{Nome (de fantasia)} 1% creme
Pimecrolimus

Uso cutâneo

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP: {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

Bisnagas de <15>, <30>, <60> e <100> gramas. [A ser completado nacionalmente, conforme apropriado]

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

8. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

9. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

{Nome (de fantasia)} 1% creme

{Nome (de fantasia) e nomes associados (ver Anexo I) dosagem forma farmacêutica}
[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

{Pimecrolimus}

Leia atentamente este folheto antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.

Neste folheto:

1. O que é {Nome (de fantasia)} creme e para que é utilizado
2. Antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme
3. Como aplicar {Nome (de fantasia)} creme
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar {Nome (de fantasia)} creme
6. Outras informações

1. O QUE É {NOME (DE FANTASIA)} CREME E PARA QUE É UTILIZADO

{Nome (de fantasia)} creme é um creme branco, inodoro, que não mancha e se espalha facilmente contendo 1% por peso de pimecrolimus. Não contém quaisquer esteróides.

{Nome (de fantasia)} creme trata especificamente uma inflamação da pele denominada dermatite atópica (eczema). Ele actua nas células da pele que causam a inflamação e a vermelhidão e o prurido característicos do eczema.

{Nome (de fantasia)} creme está disponível em bisnagas de 15, 30, 60 e 100 gramas.

O creme é usado para tratar sinais e sintomas de eczema ligeiro ou moderado (por ex. vermelhidão e prurido) em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos), adolescentes e adultos. Quando usado para tratar sinais e sintomas precoces pode evitar a progressão para erupções graves.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se a utilização somente após outros medicamentos sujeitos a receita médica ou emolientes não terem resultado em si ou se o seu médico recomendar que outros medicamentos sujeitos a receita médica não sejam utilizados.

2. ANTES DE UTILIZAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME

Siga cuidadosamente todas as instruções do seu médico.

Leia a seguinte informação antes de utilizar {Nome (de fantasia)} creme.

Não utilize {Nome (de fantasia)} creme

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao pimecrolimus ou a qualquer outro componente de {Nome (de fantasia)} creme.
- se tem um sistema imunitário enfraquecido (está imunocomprometido).

Tome especial cuidado com {Nome (de fantasia)} creme

{Nome (de fantasia)} creme não está aprovado em crianças com idade inferior a 2 anos. Assim, não deverá ser utilizado neste grupo etário. Por favor consulte o seu médico.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se a ser usado apenas na dermatite atópica. Não o utilize para outras doenças da pele.

{Nome (de fantasia)} creme destina-se apenas a uso externo. Não o aplique no nariz, olhos ou boca. Em caso de aplicação acidental nestas áreas, o creme deve ser bem limpo e/ou lavado com água. Deverá ter cuidado para não ingerir ou transferir acidentalmente o creme para a sua boca quando este é aplicado por exemplo nas mãos.

Não aplique o creme em áreas da pele afectadas por infecções virais activas tais como herpes simples ou varicela.

Se a sua pele estiver infectada, o seu médico irá recomendar-lhe que utilize um medicamento apropriado para tratar a infecção. Quando a infecção nos locais de tratamento tiver desaparecido completamente, o tratamento com {Nome (de fantasia)} creme pode ser iniciado. Se a sua pele infectar durante o tratamento com {Nome (de fantasia)} creme deve consultar o seu médico. O seu médico poderá recomendar-lhe que pare de utilizar {Nome (de fantasia)} creme até que a infecção seja adequadamente controlada.

{Nome (de fantasia)} creme pode estar associado a um aumento do risco de infecção cutânea grave por herpes simples (eczema herpético). Assim, contacte imediatamente o seu médico se desenvolver úlceras dolorosas em qualquer parte do seu corpo. O tratamento com {Nome (de fantasia)} deve ser interrompido até a infecção desaparecer.

{Nome (de fantasia)} pode causar reacções no local de aplicação, tais como uma sensação de calor e/ou de ardor. Estas reacções são habitualmente ligeiras e duram pouco tempo. Informe imediatamente o seu médico se tiver uma reacção grave ao {Nome (de fantasia)}.

Se estiver a usar {Nome (de fantasia)} não cubra a pele a ser tratada com ligaduras, pensos ou revestimentos. No entanto, pode usar vestuário normal.

Evite a exposição excessiva à luz solar, lâmpadas solares e solários durante o tratamento com {Nome (de fantasia)}. Se estiver ao ar livre depois de aplicar {Nome (de fantasia)}, use vestuário largo, protectores solares apropriados e minimize o tempo de exposição solar.

Se tiver eritema (vermelhidão da quase totalidade do corpo) ou uma doença de pele chamada síndrome de Netherton, consulte o seu médico antes de começar a usar {Nome (de fantasia)}.

Consulte também o seu médico antes de usar {Nome (de fantasia)} se tiver qualquer doença maligna da pele (tumores) ou se tiver um sistema imunitário enfraquecido (imunocomprometido), qualquer que seja a causa.

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico antes de iniciar o tratamento com {Nome (de fantasia)} se estiver grávida ou pensar que pode estar grávida. Não deve utilizar {Nome (de fantasia)} se estiver grávida.

Consulte o seu médico antes utilizar {Nome (de fantasia)} ou qualquer outro medicamento se estiver a amamentar. Não se sabe se a substância activa de {Nome (de fantasia)} passa para o leite após aplicação na pele. Não aplique {Nome (de fantasia)} na mama se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

{Nome (de fantasia)} não tem qualquer efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Utilizar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Se tiver eczema extenso, pode ser necessário interromper o tratamento com {Nome (de fantasia)} antes de levar quaisquer vacinas. O seu médico informá-lo-á se tal é necessário.

Não deve usar {Nome (de fantasia)} simultaneamente com tratamentos de luz ultravioleta (por ex. UVA, PUVA, UVB) ou tratamentos com medicamentos imunossuppressores sistémicos (por ex. azatioprina ou ciclosporina).

São improváveis interações com outros medicamentos que esteja a tomar.

3. COMO APLICAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME

Utilizar {Nome (de fantasia)} sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Pode usar {Nome (de fantasia)} em todas as áreas da pele, incluindo a cabeça, rosto e pescoço e nas pregas da pele. Aplique o creme do seguinte modo:

- Lave e seque as mãos.
- Abra a bisnaga (a primeira vez que utilizar a bisnaga vai precisar de quebrar o selo utilizando o espigão da tampa).
- Esprema creme para os dedos.
- Aplique uma camada fina de {Nome (de fantasia)} e cubra completamente a pele afectada.
- Aplique apenas nas áreas afectadas com eczema.
- Esfregue suave e completamente.
- Coloque a tampa na bisnaga.

O creme deve ser aplicado duas vezes por dia, por exemplo, uma vez de manhã e uma vez à noite. Pode usar hidratantes (emolientes) com {Nome (de fantasia)}. Se usar hidratantes, aplique-os imediatamente após {Nome (de fantasia)}.

Não tome banho, duche ou nade logo após a aplicação de {Nome (de fantasia)}. Isto pode retirar o creme.

Durante quanto tempo aplicar {Nome (de fantasia)}

O tratamento a longo termo deve ser intermitente e não contínuo. Interrompa o tratamento com {Nome (de fantasia)} assim que os sinais de eczema desapareçam.

Continue a utilizar o creme durante o tempo que o seu médico lhe indicar.

Interrompa o tratamento e consulte o seu médico se não ocorrer melhoria após 6 semanas, ou se o seu eczema piorar.

No tratamento a longo termo do eczema comece a usar {Nome (de fantasia)} logo que notar sinais e sintomas (vermelhidão e prurido). Isto ajuda a evitar a progressão para erupções graves. Se os sinais e sintomas reaparecerem deve reiniciar o tratamento.

Se aplicar mais {Nome (de fantasia)} do que deveria

Se aplicar mais creme na pele do que lhe foi recomendado, basta limpá-lo.

Caso se tenha esquecido de utilizar {Nome (de fantasia)}

Caso se tenha esquecido de uma aplicação do creme, aplique-o logo que possível e depois continue a sua rotina normal de administração.

Se ingerir acidentalmente algum {Nome (de fantasia)}

Se ingerir acidentalmente {Nome (de fantasia)}, informe imediatamente o seu médico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Os efeitos secundários mais comuns de {Nome (de fantasia)} são reacções (por ex. desconforto) no local de aplicação. Estas reacções são habitualmente ligeiras/moderadas, ocorrem no início do tratamento e duram pouco tempo.

Efeitos secundários muito frequentes, relatados em mais de 1 em 10 pessoas incluem:

Sensação de calor e/ou de ardor no local de aplicação.

Efeitos secundários frequentes, relatados em entre 1 em 10 e 1 em 100 pessoas incluem:

Irritação, prurido, e vermelhidão da pele no local de aplicação. Infecções cutâneas (por ex. foliculite)

Efeitos secundários pouco frequentes, relatados em entre 1 em 100 e 1 em 1000 pessoas incluem:

Infecções cutâneas tais como impetigo (uma infecção cutânea bacteriana), herpes simples, herpes zoster, dermatite por herpes simples (eczema herpético), *molluscum contagiosum* (uma infecção cutânea viral), verrugas e furúnculos. Perturbações no local de aplicação tais como exantema, dor, sensação de picadas, ligeira descamação da pele, secura, edema e agravamento dos sintomas de eczema.

Efeitos secundários raros, relatados em entre 1 em 1000 e 1 em 10000 pessoas incluem:

Rubor, erupções cutâneas, ardor, prurido ou edema logo após a ingestão de álcool), reacções alérgicas cutâneas (por ex. edema, prurido ou vermelhidão).

Foram relatados casos raros de doenças malignas incluindo linfomas e cancros da pele em doentes a utilizar {Nome (de fantasia)}. No entanto, não foi confirmada nem contestada a ligação ao tratamento com {Nome (de fantasia)} com base na evidência disponível até à data.

Se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR {NOME (DE FANTASIA)} CREME

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem.

Mantenha a bisnaga bem fechada.

Não utilize após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na bisnaga. Uma vez aberta, a bisnaga deve ser usada no prazo de 12 meses. Poderá ser útil escrever a data da abertura da bisnaga no espaço disponível para esse efeito na embalagem exterior.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Se tiver quaisquer questões ou estiver inseguro acerca de algum aspecto relativo ao seu medicamento consulte o seu médico ou farmacêutico.

Data da última revisão:

{Nome (de fantasia)} creme:

Qual a composição de {Nome (de fantasia)} creme

A substância activa de {Nome (de fantasia)} creme é o pimecrolimus.

Os outros componentes de {Nome (de fantasia)} creme são: triglicéridos de cadeia média, álcool oleílico, propilenoglicol, álcool estearílico, álcool cetílico, mono e diglicéridos, sulfato de sódio cetostearílico, álcool benzílico, ácido cítrico anidro, hidróxido de sódio, água purificada.

Qual o aspecto de {Nome (de fantasia)} creme e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

<Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEE com os seguintes nomes:>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

<{Nome do Estado Membro}> <{Nome do medicamento}>

<[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]>

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão garantir o cumprimento das seguintes condições pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

1. Plano de comunicação

Os titulares das AIM devem implementar um plano global de comunicação, não promocional, orientado tanto para os médicos como para os doentes, a fim de sublinhar o uso correcto do pimecrolimus de acordo com a indicação aprovada; para fornecer orientações sobre quando iniciar e interromper, bem como sobre a forma de administrar o creme consoante a extensão da doença; e, ainda, para desincentivar a utilização contrária às indicações aprovadas (no que se refere aos grupos etários e aos grupos de alto risco não aprovados).

No âmbito do Plano de Gestão do Risco, os titulares das AIM deverão fornecer ao Estado-Membro de referência (EMR) as versões finais dos materiais de informação aos médicos e aos doentes, antes de proceder à sua distribuição.

Deverá ser endereçado um *mailing* directo aos profissionais de saúde pertinentes, no dia 3 de Abril de 2006.

2. Estudo sobre linfomas

Em 2009, os titulares das AIM deverão executar novamente o estudo sobre linfomas e comunicar os resultados ao EMR.

3. Estudo de registo (C2311)

Os titulares das AIM deverão apresentar ao EMR actualizações semestrais sobre o estudo observacional prospectivo de coorte (com uma duração de 10 anos), a fim de avaliar o risco de cancro sistémico em doentes pediátricos.

4. Estudo C2308

Os titulares das AIMs deverão providenciar uma nova análise deste estudo de controlo de casos, a fim de avaliar o risco de cancro da pele não melanoma. As balizas temporais dependerão do âmbito da nova análise, a qual será clarificada junto do EMR.

5. Estudos farmacológicos/mecanísticos

Os titulares das AIMs deverão comunicar os resultados de todos os estudos mecanísticos planeados, no âmbito do Plano de Gestão do Risco. Com base nestes resultados, dever-se-á discutir novamente com o EMR a necessidade de realizar mais estudos.

6. DSMB independente

Os titulares das AIMs deverão criar uma Comissão de Controlo e Protecção de Dados (DSMB) para avaliar a segurança do pimecrolimus a título semestral, com base em toda a informação de segurança disponibilizada por dados de ensaios clínicos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância. Esta Comissão deverá ser constituída por médicos independentes, especializados em Dermatologia, Pediatria, Imunologia, Epidemiologia e Oncologia. Deverá reunir duas vezes ao ano para analisar todos os dados de segurança de ensaios clínicos, farmacoepidemiologia e farmacovigilância obtidos com o pimecrolimus. A Comissão deverá emitir semestralmente um relatório da especialidade, o qual deverá ser divulgado junto de todas as Entidades Competentes Nacionais da UE e anexado ao Relatório Periódico de Segurança (PSUR). O primeiro relatório será entregue em 2007 e este requisito será reavaliado regularmente.

7. Estado de VIH dos doentes, HTLV-1 para linfomas de células T e estado EVB para linfomas de células B

Os titulares das AIMs deverão fornecer, se disponíveis, o estado imunológico e dados serológicos quando comunicarem tumores individuais às Autoridades de Regulamentação, bem como nos PSURs elaborados regularmente.

8. Relatórios Periódicos de Segurança (PSURs)

Os titulares das AIMs deverão continuar a apresentar PSURs semestralmente. Este requisito deverá ser reavaliado regularmente.

Os casos de tumores e herpes zoster devem ser monitorizados e os PSURs devem incluir actualizações regulares.

9. Plano de Gestão do Risco

Em conformidade com a “Norma orientadora relativa a sistemas de gestão do risco para medicamentos de uso humano (EMEA/CHMP/96268/2005)”, os titulares das AIMs deverão disponibilizar ao EMR um Plano de Gestão do Risco completo.

10. Utilização do pimecrolimus na UE vs EUA

Os titulares das AIMs deverão explicar as diferenças aparentes na utilização do pimecrolimus nos EUA e na UE.

11. Avaliação da utilização não aprovada em doentes sem DA

Os titulares das AIMs deverão avaliar a utilização de Elidel em doentes sem DA e comunicar anualmente as suas conclusões. Esta análise deverá incluir *todos* os grupos etários, incluindo crianças com menos de 2 anos.

12. Avaliação da utilização não aprovada em doentes com DA e com menos de 2 anos de idade

Os titulares das AIMs deverão avaliar a utilização não aprovada do pimecrolimus em doentes com menos de 2 anos de idade.