

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU (LIEKOCHE), SPÔSOB(Y) PODÁVANIA, DRŽITEĽ (DRŽITELIA)
ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

| Členský štát | Držiteľ rozhodnutia o registrácii | Vymyslený názov | Množstvo aktívnej látky | Farmaceutická forma | Spôsob podávania |
|------------------------|--|-----------------|-------------------------|---------------------|---------------------|
| Rakúsko | Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Rakúsko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Belgicko | Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgicko | Elidel 1% | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Belgicko | Novartis Pharma N.V. Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgicko | Isaplic 1% | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Česká republika | Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nákladového Nádrazí 10 130 00 Praha 3 Česká republika | Elidel 1% Krém | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Cyprus | Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cyprus | Elidel cream 1% | 1% | Dermálny krém 15 g | Na použitie na kožu |
| Cyprus | Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cyprus | Elidel cream 1% | 1% | Dermálny krém 30 g | Na použitie na kožu |

| | | | | | |
|-------------------|--|--------|------------------------|--------------------|---------------------|
| Dánsko | Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Dánsko | Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko | Aregen | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Dánsko | Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Dánsko | Velov | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Estónsko | Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Fínsko | Elidel | 1% dermálny krém | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Fínsko | Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Fínsko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Francúzsko | Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko | Elidel | 1% | Dermálny krém 15 g | Na použitie na kožu |
| Francúzsko | Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko | Elidel | 1% | Dermálny krém 30 g | Na použitie na kožu |
| Francúzsko | Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON Francúzsko | Elidel | 1% | Dermálny krém 60 g | Na použitie na kožu |

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

| | | | | | |
|--------------------|--|-----------------|---------|---------------|---------------------|
| Island | Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Dánsko | Elidel cream 1% | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Taliansko | Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Taliansko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Taliansko | L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Taliansko | Ombex | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Lotyšsko | Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Fínsko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Litva | Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Fínsko | Elidel | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Luxembursko | Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemecko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Malta | Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Veľká Británia | Elidel | 1% w/w | Dermálny krém | Na použitie na kožu |

| | | | | | |
|----------------------------|--|------------------|-------------------|---------------|---------------------|
| Nórsko | Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Nórsko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Poľsko | Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemecko | Elidel | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Portugalsko | Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko | Aregen | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Portugalsko | Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalsko | Elidel | 10 mg/g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Slovenská republika | Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Česká republika | Elidel 1% | 10mg v 1g (1%) | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Slovinsko | Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Nemecko | Elidel | 1% | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Španielsko | Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španielsko | Elidel 1 % cream | 1 % | Dermálny krém | Na použitie na kožu |

| | | | | | |
|---------------------------|--|------------------------------------|------------------------|---------------|---------------------|
| Španielsko | Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španielsko | Pimecrolimus Novartis 1 % cream | 1 % | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Španielsko | Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Španielsko | Rizan 1 % cream | 1 % | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Švédsko | Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Švédsko | Elidel | 1% dermálny krém | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Holandsko | Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Holandsko | Elidel, crème 10 mg/g | 10 mg na g | Dermálny krém | Na použitie na kožu |
| Veľká Británia | Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Veľká Británia | Elidel 1% Cream | 1% w/w | Dermálny krém | Na použitie na kožu |

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDNESENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA LIEKOV S OBSAHOM PIMEKROLIMU (pozri prílohu I)

Pimekrolimus je inhibítor kalcineurínu schválený v galenickej forme krému v 1% koncentrácii. Pimekrolimus bol pôvodne schválený na používanie u pacientov s miernou až stredne závažnou atopickou dermatitídou (AD) vo veku 2 rokov a starších a na krátkodobú liečbu príznakov a prejavov a intermitentnú dlhodobú liečbu v rámci prevencie progresie rozšírenia.

Dánsko požiadalo výbor CHMP o stanovisko k pomeru prínosu a rizika pimekrolimu na základe obáv týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti vzhľadom na potenciálne riziko vzniku nádorov. Na základe tejto žiadosti výbor CHMP prehodnotil údaje o účinnosti a dostupné údaje o zmienenej problematike bezpečnosti vrátane hlásení po uvedení lieku na trh, údaje z neklinických štúdií, klinických štúdií a epidemiologických štúdií.

Čo sa týka účinnosti, pimekrolimus je menej účinný, ako primárna liečba AD (topické kortikosteroidy). Výbor CHMP preto odporučil obmedzenie terapeutických indikácií na tých pacientov, kde liečba topickými kortikosteroidmi sa buď neodporúča, alebo nie je možná. To môže byť pri intolerancii topických kortikosteroidov, chýbajúcom účinku topických kortikosteroidov a pri ich používaní na tvári a krku, kde dlhšia intermitentná liečba topickými kortikosteroidmi nebýva vhodná.

Dlhšia systémová intenzívna imunosupresia u pacientov po transplantácii po systémovom podávaní inhibítorov kalcineurínu je spojená so zvýšeným rizikom rozvoja lymfómov a kožných malignít. Pri topickom používaní pimekrolimu je systémové vystavenie sa imunosupresii iba obmedzené. Nie je však možné vylúčiť lokálny imunosupresívny efekt na pokožku.

Počas klinického vývoja a po uvedení lieku na trh boli popísané kazuistiky malignít (vrátane kožného lymfómu z T-buniek [cutaneous T-Cell lymphoma, CTCL] a karcinómu kože) v spojitosti s topickým používaním pimekrolimu. Popisované malignity boli z hľadiska pôvodu a lokalizácie veľmi rozmanité. Vo všetkých prípadoch sa tiež líšilo trvanie expozície krému s pimekrolimom do času diagnostikovania malignity a nebolo možné určiť žiaden špecifický trend. Výbor CHMP súhlasil s tým, že kožné malignity môžu napodobovať AD a že ich diagnóza môže byť obtiažna. Po preskúmaní dostupných údajov však výbor CHMP dospel k záveru, že nie je možné vylúčiť potenciálnu súvislosť výskytu týchto malignít s používaním pimekrolimu.

Výbor CHMP tiež zvažoval dostupné údaje z klinických a epidemiologických štúdií. V súčasnom štádiu výbor CHMP vzal do úvahy, že údaje z publikovaných epidemiologických štúdií neumožňujú urobiť závery o potenciálnom riziku malignít. Vo všeobecnosti tieto údaje nie sú presvedčivé a štúdie majú slabé stránky, ktoré obmedzujú ich interpretovanie. K hlavným dôvodom patrí krátky čas expozície lieku, príliš krátke trvanie sledovania a metodologické nedostatky. Musia sa urobiť určité dodatky k usporiadaniu štúdií a je treba dlhší čas na to, aby pimekrolimus užívalo viac pacientov, ktorý by mohli byť sledovaní po dostatočný čas.

Na základe doposiaľ dostupných údajov, výbor CHMP dospel k záveru, že je treba ďalej zisťovať dlhodobú bezpečnosť pimekrolimu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh už pripravil plán sledovania bezpečnosti, v ktorom bude hodnotiť dlhodobú bezpečnosť pimekrolimu, vrátane zavedenia registra detských pacientov.

Výbor CHMP tiež vyjadril obavy o miere používania pimekrolimu u detí mladších ako 2 roky (neschválené), u ktorých sa imunitný systém ešte vyvíja.

Výbor CHMP preto požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby urobil potrebné opatrenia, ktorými sa zabezpečí, aby sa Elidel nepoužíval u tejto vekovej skupiny pacientov.

Výbor tiež dospel k záveru, že informácia o lieku má obsahovať varovania týkajúce sa potenciálneho rizika vzniku malignít a o používaní lieku v druhej línii.

ZDŔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Kedže

- výbor CHMP zväzil arbitrážne konanie podľa článku 31 smernice č. 2001/83/ES v znení zmien a doplnkov o liekoch s obsahom topického pimekrolimu,
- výbor CHMP usúdil, že pimekrolimus krém je účinný v liečbe miernej až stredne závažnej atopickej dermatitídy; výbor CHMP však usúdil, že terapeutické indikácie majú byť obmedzené na pacientov, u ktorých sa liečba topickými kortikosteroidmi buď neodporúča alebo nie je možná,
- výbor potvrdil, že u pacientov liečených krémom s pimekrolimom sa vyskytli prípady malignít (vrátane karcinómu kože a lymfómu). Výbor CHMP dospel k záveru, že na základe dostupných údajov (vrátane predklinických, klinických a epidemiologických) nie je možné vylúčiť možnú súvislosť s používaním pimekrolimu, a preto sú potrebné ďalšie údaje, aby sa bolo možné presvedčiť o prijateľnom dlhodobom bezpečnostnom profile.
- v dôsledku toho výbor usúdil, že bilancia prínosu a rizika liekov s obsahom pimekrolimu je priaznivá pri „liečbe pacientov vo veku 2 rokov a starších s miernou až stredne závažnou atopickou dermatitídou, kde liečba topickými kortikosteroidmi sa buď neodporúča alebo nie je možná“. To môže byť pri intolerancii topických kortikosteroidov, chýbajúcom účinku topických kortikosteroidov a pri ich používaní na tvári a krku, kde dlhšia intermitentná liečba topickými kortikosteroidmi nebýva vhodná“. Výbor CHMP ďalej dospel k záveru, že do súhrnov charakteristických vlastností lieku a do príslušných častí písomných informácií pre používateľa majú byť zaradené tieto informácie:
 - liečbu krémom s obsahom pimekrolimu môžu začať iba lekári so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy,
 - liečba má byť intermitentná a nie nepretržitá,
 - prehlásenie zdôrazňujúce, že pimekrolimus sa nemá aplikovať do lézií, ktoré sa považujú za potenciálne maligne alebo premaligne,
 - pimekrolimus krém sa nemá používať u imunokompromitovaných dospelých či detí,
 - prehlásenie, že pimekrolimus krém sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky,
 - prehlásenie vyjadrujúce skutočnosť, že po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady malignít.

Výbor CHMP následne odporučil ponechanie povolení na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I, ktorých zmeny a doplnky príslušných častí súhrnov charakteristických vlastností lieku a písomných informácií pre používateľa sa nachádzajú v prílohe III.

PRÍLOHA III

Poznámka: Uvedená Príloha III (Súhrn charakteristických vlastností lieku, Označenie obalu a Písomná informácia pre používateľov) bola priložená k rozhodnutiu Komisie vydanom v súlade s postupom podľa článku 31, týkajúcom sa liekov obsahujúcich pimecrolimus.

Znenie textu zodpovedá verzii platnej v tom čase.

Potom, ako Komisia vydá rozhodnutie, kompetentné úrady členských štátov vykonajú potrebné úpravy v Prílohe III. Z týchto dôvodov nemusí znenie Prílohy III zodpovedať najnovšej verzii.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

<<Vymyslený názov>>

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g dermálneho krému obsahuje 10 mg pimekrolimu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálny krém.

Belavý a homogénny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba 2-ročných a starších pacientov s ľahkou až stredne ťažkou atopickou dermatitídou, keď liečba topickými kortikosteroidmi buď nie je vhodná, alebo nie je možná. Dôvodom môže byť:

- Neznášanlivosť topických kortikosteroidov
- Nedostatočný účinok topických kortikosteroidov
- Použitie na tvári a krku, kde dlhodobá intermitentná liečba topickými kortikosteroidmi môže byť nevhodná

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu <Vymyslený názov> majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostikovaní a liečbe atopickej dermatitídy.

<Vymyslený názov> sa môže používať krátkodobo na liečbu príznakov a prejavov atopického ekzému a intermitentne dlhodobo na zabránenie progresie do vzplanutia ochorenia.

Liečba <Vymyslený názov> sa má začať pri prvom objavení sa príznakov a prejavov atopickej dermatitídy. Elidel sa má aplikovať len na oblasti postihnuté atopickou dermatitídou. <Vymyslený názov> sa má používať tak krátko ako je to možné počas vzplanutia ochorenia. Pacient alebo opatrovatel' majú ukončiť používanie <Vymyslený názov>, keď vymiznú príznaky a prejavy. Liečba má byť intermitentná, krátkodobá a nie nepretržitá. <Vymyslený názov> sa má aplikovať na postihnuté oblasti v tenkej vrstve dvakrát denne.

Údaje z klinických skúšaní podporujú intermitentnú liečbu <Vymyslený názov> v trvaní až 12 mesiacov.

Ak po 6 týždňoch nedôjde k zlepšeniu alebo pri exacerbácii ochorenia sa má liečba <Vymyslený názov> ukončiť. Diagnóza atopickej dermatitídy sa má prehodnotiť a majú sa uvážiť iné terapeutické možnosti.

Dospelí

Naneste tenkú vrstvu <Vymyslený názov> na postihnutú kožu dvakrát denne a jemne a úplne ju votrite. Každá postihnutá oblasť kože sa má liečiť <Vymyslený názov> až do vymiznutia ochorenia a potom sa má liečba ukončiť.

<Vymyslený názov> možno použiť na všetky oblasti kože vrátane hlavy, tváre, krku a intertriginózných oblastí, s výnimkou slizníc. <Vymyslený názov> sa nemá používať pod okluzívnymi obväzmi (pozri časť 4.4. „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Pri dlhodobej liečbe atopickej dermatitídy (ekzému) sa má začať liečba <Vymyslený názov> pri objavení sa prvých príznakov a prejavov atopickej dermatitídy, aby sa zabránilo vzplanutiu ochorenia. <Vymyslený názov> sa má používať dvakrát denne.

Emolenciá sa môžu aplikovať bezprostredne po použití <Vymyslený názov>.

Pediatrickí pacienti

Používanie <Vymyslený názov> u mladších ako 2-ročných pacientov sa neodporúča, kým nebudú dostupné ďalšie údaje.

U detí (2-11 rokov) a adolescentov (12-17 rokov) sú dávkovanie a spôsob použitia rovnaké ako u dospelých.

Starší pacienti

Atopická dermatitída (ekzém) sa zriedkavo pozoruje u 65-ročných a starších pacientov. Do klinických skúšaní <Vymyslený názov> nebol zaradený dostatočný počet pacientov v tomto vekovom rozmedzí, aby sa zistilo, či ich odpoveď na liečbu je iná ako u mladších pacientov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na pimekrolimus, iné makrolaktámové zlúčeniny alebo na niektorú z pomocných látok. Pomocné látky, pozri časť 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

<Vymyslený názov> krém sa nemá používať u pacientov s vrodenými alebo získanými poruchami imunitného systému alebo u pacientov, ktorí dostávajú liečbu vyvolávajúcu imunosupresiu.

Dlhodobý účinok na lokálnu imunitnú odpoveď kože a incidenciu malignít kože nie je známy. <Vymyslený názov> sa nemá aplikovať na potenciálne malígne alebo premalígne kožné lézie.

<Vymyslený názov> sa nemá aplikovať na plochy postihnuté akútnymi kožnými vírusovými infekciami (herpes simplex, ovčie kiahne).

Bezpečnosť a účinnosť <Vymyslený názov> sa nehodnotili pri liečbe klinicky infikovanej atopickej dermatitídy. Pred začatím liečby <Vymyslený názov> majú zmiznúť klinické infekcie na miestach, ktoré budú liečené.

Zatiaľ čo pacienti s atopickou dermatitídou majú sklon k povrchovým infekciám kože vrátane eczema herpeticum (Kaposiho variceliformná erupcia), liečba <Vymyslený názov> môže byť spojená so zvýšeným rizikom kožných infekcií vírusom herpes simplex alebo eczema herpeticum (prejavuje sa rýchlym šírením vezikulárnych a erozívnych lézií). Pri infekcii kože vírusom herpes simplex sa má liečba <Vymyslený názov> na infikovanom mieste prerušiť až do vymiznutia vírusovej infekcie.

U pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou môže byť počas liečby <Vymyslený názov> zvýšené riziko kožných bakteriálnych infekcií (impetigo).

Použitie <Vymyslený názov> môže vyvolať slabé a prechodné reakcie v mieste aplikácie, napr. pocit tepla a/alebo pálenia. Ak je reakcia v mieste aplikácie závažná, má sa prehodnotiť riziko a prospešnosť liečby.

Je potrebné starostlivo sa vyhýbať kontaktu s očami a sliznicami. Pri neúmyselnej aplikácii na tieto miesta sa má krém dôkladne zotrieť a/alebo spláchnuť vodou.

Lekári majú poučiť pacientov o tom, ako sa primerane chrániť pred slnkom, napr. minimalizovať pobyt na slnku, používať ochranné prípravky proti slnečnému žiareniu a zakrývať kožu vhodným oblečením (pozri časť 4.5 „Liekové a iné interakcie“).

<Vymyslený názov> obsahuje cetylalkohol a stearylalkohol, ktoré môžu vyvolať lokálne kožné reakcie. <Vymyslený názov> obsahuje aj propylénglykol, ktorý môže spôsobiť podráždenie kože.

<Vymyslený názov> obsahuje liečivo pimekrolimus, inhibítor kalcineurínu. U pacientov po transplantácii sa dlhodobá systémová expozícia intenzívnej imunosupresii po systémovom podaní inhibítorov kalcineurínu spájala so zvýšeným rizikom vzniku lymfómov a malignít kože.

U pacientov používajúcich krém obsahujúci pimekrolimus boli hlásené prípady malignít vrátane kožných a iných typov lymfómov a rakoviny kože (pozri časť 4.8). U pacientov s atopickou dermatitídou liečených <Vymyslený názov> sa však nezistili významné systémové hladiny pimekrolimu.

Populácie s potenciálne vyšším rizikom systémovej expozície.

Použitie <Vymyslený názov> sa nesledovalo u pacientov s Nethertonovým syndrómom. Vzhľadom na možnosť zvýšenej systémovej absorpcie pimekrolimu sa neodporúča použitie <Vymyslený názov> u pacientov s Nethertonovým syndrómom.

Pretože sa bezpečnosť <Vymyslený názov> nestanovila u pacientov s erythrodermiou, použitie lieku u tejto populácie pacientov nemožno odporúčať.

Použitie <Vymyslený názov> pod okluzívnym obvazom sa u pacientov nesledovalo. Okluzívne obvazy sa neodporúčajú.

U pacientov s ťažkým zápalom a/alebo poškodením kože môžu byť systémové koncentrácie vyššie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prípadné interakcie medzi <Vymyslený názov> a inými liekmi sa systematicky nehodnotili. Pimekrolimus sa metabolizuje výlučne prostredníctvom CYP 450 3A4. Vzhľadom na minimálny rozsah jeho absorpcie je nepravdepodobný výskyt interakcií <Vymyslený názov> so systémovo podávanými liekmi (pozri časť 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“).

Doterajšie údaje naznačujú, že <Vymyslený názov> sa môže použiť súčasne s antibiotikami, antihistaminikami a kortikosteroidmi (podávanými perorálne/intranazálne/inhalačne).

Vzhľadom na minimálny rozsah absorpcie je nepravdepodobný vznik prípadných systémových interakcií s vakcináciou. Táto interakcia sa však nesledovala. Preto sa u pacientov s rozsiahlym ochorením odporúča vykonať vakcinácie v obdobiach bez liečby.

Nie sú skúsenosti so súčasným použitím imunosupresívnej liečby atopického ekzému, napr. UVB, UVA, PUVA, azatioprínu a cyklosporínu A.

<Vymyslený názov> nemá fotokarcinogénny potenciál u zvierat (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Keďže významnosť tohto zistenia pre človeka nie je známa, je potrebné vyhýbať sa počas liečby <Vymyslený názov> nadmernému vystavovaniu kože ultrafialovému svetlu vrátane svetla v soláriu, alebo liečbe PUVA, UVA alebo UVB.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití <Vymyslený názov> u gravidných žien. Štúdie dermálnej aplikácie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na embryonálny/fetálny vývoj. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po perorálnom podaní (pozri časť 5.3 „Predklinické údaje o bezpečnosti“). Vzhľadom na minimálny rozsah absorpcie pimekrolimu po topickej aplikácii <Vymyslený názov> (pozri časť 5.2. „Farmakokinetické vlastnosti“) sa potenciálne riziko pre ľudí považuje za obmedzené. <Vymyslený názov> sa však nemá používať počas gravidity.

Laktácia

Nevykonalí sa štúdie o vylučovaní mliekom po topickej aplikácii u zvierat a použitie <Vymyslený názov> u dojčiacich žien sa nesledovalo. Nie je známe, či sa pimekrolimus vylučuje do mlieka po topickej aplikácii.

Vzhľadom na minimálny rozsah absorpcie pimekrolimu po topickej aplikácii <Vymyslený názov> (pozri časť 5.2 „Farmakokinetické vlastnosti“) sa však potenciálne riziko pre ľudí považuje za obmedzené. Pri podaní <Vymyslený názov> dojčiacim ženám je potrebná opatrnosť.

Dojčiace matky môžu používať <Vymyslený názov>, ale nemajú aplikovať <Vymyslený názov> na prsníky, aby nedošlo k neúmyselnému požitiu novorodencom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je známy žiadny vplyv <Vymyslený názov> na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie nežiaduce udalosti boli reakcie v mieste aplikácie, ktoré boli hlásené u približne 19% pacientov liečených <Vymyslený názov> a u 16% pacientov v kontrolných skupinách. Tieto reakcie sa vyskytovali spravidla na začiatku liečby, boli slabé/stredne silné a trvali krátko.

Odhad výskytu: veľmi častý ($\geq 1/10$); častý ($\geq 1/100$, $< 1/10$); menej častý ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); zriedkavý ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavý ($< 1/10\ 000$, zahrňajúci jednotlivé hlásenia).

- veľmi časté: pálenie v mieste aplikácie.
- časté: reakcie v mieste aplikácie (podráždenie, svrbenie a erytém), infekcie kože (folikulitída).
- menej časté: furunkulus, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex dermatitis (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, papilóm kože, poruchy v mieste aplikácie ako exantém, bolesť, parestézia, deskvamácia, suchosť, opuch a zhoršenie stavu.
- zriedkavé: intolerancia alkoholu (vo väčšine prípadov sa vyskytli návaly horúčavy, exantém, pálenie, svrbenie alebo opuch krátko po požití alkoholu), alergické kožné reakcie (napr. dermatitída, urtikária).

Po zavedení do používania: U pacientov používajúcich krém obsahujúci pimekrolimus boli hlásené prípady malígnít vrátane kožných a iných typov lymfómov a rakoviny kože (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Nie sú skúsenosti s predávkovaním <Vymyslený názov>.

Neboli hlásené prípady neúmyselného požitia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné dermatologiká, ATC kód: D11AX15

Neklinická farmakológia

Pimekrolimus je lipofilný askomycínový makrolaktámový derivát s protizápalovým účinkom a bunkovo selektívny inhibítor tvorby a uvoľňovania zápalových cytokínov.

Pimekrolimus sa viaže s vysokou afinitou na makrofilín-12 a inhibuje kalcineurín, fosfatázu závislú od vápnika. Dôsledkom je blokovanie syntézy zápalových cytokínov v T bunkách.

Pimekrolimus vykazuje vysokú protizápalovú aktivitu po topickej a systémovej aplikácii na zvieracích modeloch zápalu kože. Pimekrolimus je po topickej aplikácii na prasačích modeloch alergickej kontaktnej dermatitídy rovnako účinný ako účinné kortikosteroidy. Na rozdiel od kortikosteroidov pimekrolimus nevyvoláva atrofiu kože u prasiat a neovplyvňuje Langerhansove bunky v koži myši.

Pimekrolimus neoslabuje primárnu imunitnú odpoveď, ani neovplyvňuje lymfatické uzliny pri alergickej kontaktnej dermatitíde u myši. Topický pimekrolimus preniká do ľudskej kože podobne ako kortikosteroidy, ale oveľa menej cez ňu prestupuje, čo poukazuje na veľmi malú schopnosť systémovej absorpcie pimekrolimu.

Celkovo má pimekrolimus v koži selektívny farmakologický profil, ktorým sa líši od kortikosteroidov.

Klinické údaje

Profil účinnosti a bezpečnosti <Vymyslený názov> sa vyhodnotil u viac ako 2 000 pacientov vrátane dojčiat (≥ 3 mesiace), detí, adolescentov a dospelých, ktorí boli zaradení do klinických skúšaní fázy II a III. Viac ako 1 500 týchto pacientov bolo liečených <Vymyslený názov> a viac ako 500 dostalo kontrolnú liečbu, t.j. buď vehikulum <Vymyslený názov> a/alebo topické kortikosteroidy.

Krátkodobá (akútna) liečba

Deti a adolescenti: Vykonali sa dve klinické skúšania kontrolované vehikulom trvajúce 6 týždňov, do ktorých bolo zaradených spolu 403 pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov. Pacienti boli liečení <Vymyslený názov> dvakrát denne. Údaje z obidvoch štúdií sa zlúčili.

Dojčatá: Podobné klinické skúšanie trvajúce 6 týždňov sa vykonalo so 186 pacientmi vo veku 3-23 mesiacov.

V týchto troch klinických skúšaníach trvajúcich 6 týždňov boli nasledujúce výsledky účinnosti pri ukazovateľoch:

| Ukazovateľ | Kritériá | Deti a adolescenti | | | Dojčatá | | |
|------------|--|------------------------------|-------------------|-------------|------------------------------|------------------|-------------|
| | | <Vymyslený názov> 1% (N=267) | Vehikulum (N=136) | Hodnota p | <Vymyslený názov> 1% (N=123) | Vehikulum (N=63) | Hodnota p |
| IGA*: | Úplné alebo takmer úplné vymiznutie ¹ | 34,8% | 18,4% | <0,001 | 54,5% | 23,8% | <0,001 |
| IGA*: | Zlepšenie ² | 59,9% | 33% | Nestanovená | 68% | 40% | Nestanovená |
| Svrbenie: | Žiadne alebo slabé | 56,6% | 33,8% | <0,001 | 72,4% | 33,3% | <0,001 |
| EASI°: | Celkovo (priemerná % zmena) ³ | -43,6 | -0,7 | <0,001 | -61,8 | +7,35 | <0,001 |
| EASI°: | Hlava/krk (priemerná % zmena) ³ | -61,1 | +0,6 | <0,001 | -74,0 | +31,48 | <0,001 |

* Celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom (Investigator's Global Assessment, IGA)
° Index závažnosti postihnutia ekzémom (Eczema Area Severity Index, EASI): priemerná % zmena klinických príznakov (erytém, infiltrácia, exkoriácia, lichenifikácia) a postihnutej plochy povrchu tela
¹: Hodnota p na základe testu CMH rozvrstvená podľa centra
²: Zlepšenie=nižšie IGA ako východisková hodnota
³: Hodnota p na základe modelu ANCOVA EASI ukazovateľa v deň 43, s centrom a liečbou ako faktormi a východiskovou hodnotou EASI (v deň 1) ako spolupremennou

Významné zmiernenie svrbenia sa pozorovalo počas prvého týždňa liečby u 44% detí a adolescentov a u 70% dojčiat.

Dospelí: <Vymyslený názov> bol menej účinný ako 0,1% betametazón-17-valerát pri krátkodobej liečbe (3 týždne) dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou.

Dlhodobá liečba

Vykonal sa dve dvojito slepé klinické skúšania dlhodobej liečby atopickej dermatitídy u 713 detí a adolescentov (2-17 rokov) a 251 dojčiat (3-23 mesiacov). <Vymyslený názov> sa hodnotil ako základná liečba.

<Vymyslený názov> sa použil pri prvých príznakoch svrbenia a sčervenania, aby sa zabránilo progresii do vzplanutia atopickej dermatitídy. Iba v prípade vzplanutia závažného ochorenia, ktoré sa nezvládlo <Vymyslený názov>, sa začala liečba stredne účinnými topickými kortikosteroidmi. Keď sa na liečbu vzplanutí začali používať kortikosteroidy, liečba <Vymyslený názov> sa prerušila. Kontrolná skupina dostávala vehikulum <Vymyslený názov>, aby klinické skúšania ostali slepé.

V oboch klinických skúšaniach sa preukázalo významné zníženie incidencie vzplanutí ($p < 0,001$) v prospech liečby <Vymyslený názov>; liečba <Vymyslený názov> vykazovala lepšiu účinnosť pri všetkých sekundárnych hodnoteniach (Index závažnosti postihnutia ekzémom, Celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom, hodnotenie pacientom); svrbenie sa potlačilo <Vymyslený názov> v priebehu jedného týždňa. Viac pacientov liečených <Vymyslený názov> ukončilo bez vzplanutia ochorenia 6 mesiacov [deti (61% v skupine <Vymyslený názov> oproti 34% v kontrolnej skupine), dojčatá (70% v skupine <Vymyslený názov> oproti 33% v kontrolnej skupine)] a 12 mesiacov [deti (51% v skupine <Vymyslený názov> oproti 28% v kontrolnej skupine), dojčatá (57% v skupine <Vymyslený názov> oproti 28% v kontrolnej skupine)].

<Vymyslený názov> znižoval potrebu použitia topických kortikosteroidov: viac pacientov liečených <Vymyslený názov> nepoužilo kortikosteroidy počas 12 mesiacov [deti (57% v skupine <Vymyslený názov> oproti 32% v kontrolnej skupine), dojčatá (64% v skupine <Vymyslený názov> oproti 35% v kontrolnej skupine)]. Účinnosť <Vymyslený názov> sa časom nemenila.

Dvojito slepé, randomizované, paralelne usporiadané klinické skúšanie kontrolované vehikulom trvajúce 6 mesiacov s podobným usporiadaním sa vykonalo so 192 dospelými so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou. Topické kortikosteroidy sa používali $14,2 \pm 24,2\%$ dní počas 24-týždňového obdobia liečby v skupine <Vymyslený názov> a $37,2 \pm 34,6\%$ dní v kontrolnej skupine ($p < 0,001$). Celkovo u 50,0% pacientov liečených <Vymyslený názov> nedošlo k vzplanutiu ochorenia v porovnaní 24,0% pacientov randomizovaných do kontrolnej skupiny.

Dvojito slepé klinické skúšanie trvajúce jeden rok u dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou sa vykonalo na porovnanie <Vymyslený názov> s krémom obsahujúcim 0,1% triamcinolónacetónidu (na trupe a končatinách) a krému s 1% hydrokortizónacetátu (na tvári, krku a intertriginózných oblastiach). <Vymyslený názov> aj topické kortikosteroidy sa používali bez obmedzenia. Polovica pacientov v kontrolnej skupine dostávala topické kortikosteroidy viac ako 95% dní klinického skúšania. <Vymyslený názov> bol menej účinný ako krém s 0,1% triamcinolónacetónidu (na trupe a končatinách) a krém s 1% hydrokortizónacetátu (na tvári, krku a intertriginózných oblastiach) pri dlhodobej liečbe (52 týždňov) dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou.

Dlhodobé klinické skúšania trvali 1 rok. Nie sú klinické údaje o liečbe trvajúcej dlhšie ako 1 rok.

Aplikácia častejšie ako dvakrát denne sa nesledovala.

Špeciálne klinické skúšania

Klinické skúšania znášanlivosti ukázali, že <Vymyslený názov> nemal schopnosť vyvolať kontaktnú senzibilizáciu, fototoxicitu alebo fotosenzibilizáciu, ani neukázali kumulatívne podráždenie.

Schopnosť <Vymyslený názov> vyvolať atrofiu u ľudí sa skúšala v porovnaní so stredne a vysoko účinnými topickými steroidmi (krém s 0,1% betametazón-17-valerátu, krém s 0,1% triamcinolónacetónidu) a vehikulom u šestnástich zdravých dobrovoľníkov pri aplikácii trvajúcej 4 týždne. Obidva topické kortikosteroidy vyvolali významné stenčenie kože, ktoré sa zmeralo echograficky, v porovnaní s <Vymyslený názov> a vehikulom, ktoré nevyvolali stenčenie kože.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Údaje u zvierat

Biologická dostupnosť pimekrolimu u miniatúrnych prasiatok po jednorazovej aplikácii na kožu (počas 22 hodín pod semioklúziou) bola 0,03%. Množstvo látok súvisiacich s liečivom v koži v mieste aplikácie (takmer výlučne nezmenený pimekrolimus) zostalo prakticky konštantné počas 10 dní.

Údaje u ľudí

Absorpcia u dospelých

Systémová expozícia pimekrolimu sa sledovala u 12 dospelých s atopickou dermatitídou liečených <Vymyslený názov> dvakrát denne počas 3 týždňov. Postihnutá plocha povrchu tela (BSA) bola v rozmedzí 15-59%. Koncentrácie pimekrolimu v krvi boli v 77,5% prípadov nižšie ako 0,5 ng/ml a 99,8% všetkých vzoriek bolo pod 1 ng/ml. Najvyššia koncentrácia pimekrolimu v krvi bola 1,4 ng/ml u jedného pacienta.

U 40 dospelých pacientov liečených až do 1 roka <Vymyslený názov>, ktorí mali východiskovú hodnotu postihnutej BSA 14-62%, bolo 98% koncentrácií pimekrolimu v krvi pod 0,5 ng/ml. Maximálna koncentrácia v krvi 0,8 ng/ml sa stanovila len u 2 pacientov v 6. týždni liečby. Koncentrácia v krvi sa časom nezvýšila u žiadneho pacienta počas 12 mesiacov liečby. 8 dospelých pacientov s atopickou dermatitídou, u ktorých bolo možné kvantifikovať AUC, malo hodnoty AUC_(0-12h) v rozmedzí 2,5 až 11,4 ng h/ml.

Absorpcia u detí

Systémová expozícia pimekrolimu sa sledovala u 58 pediatrických pacientov vo veku od 3 mesiacov do 14 rokov. Postihnutá BSA bola v rozmedzí 10-92%. Tieto deti boli liečené <Vymyslený názov> dvakrát denne počas 3 týždňov a päť z nich bolo liečených až 1 rok „podľa potreby“.

Koncentrácie pimekrolimu v krvi boli trvalo nízke bez ohľadu na rozsah liečených lézií alebo trvanie liečby. Rozmedzie bolo podobné, aké sa stanovilo u dospelých pacientov. Približne 60% koncentrácií pimekrolimu v krvi bolo nižších ako 0,5 ng/ml a 97% všetkých vzoriek bolo pod 2 ng/ml. Najvyššia koncentrácia v krvi stanovená u 2 pediatrických pacientov vo veku 8 mesiacov až 14 rokov bola 2,0 ng/ml.

V skupine dojčiat (vo veku 3 až 23 mesiacov) bola najvyššia koncentrácia v krvi stanovená u jedného pacienta 2,6 ng/ml. U 5 detí liečených 1 rok boli koncentrácie v krvi trvalo nízke (maximálna koncentrácia v krvi bola 1,94 ng/ml u 1 pacienta). Ani u jedného pacienta sa počas 12 mesiacov liečby koncentrácia v krvi časom nezvýšila.

U 8 pediatrických pacientov vo veku 2-14 rokov boli hodnoty $AUC_{(0-12h)}$ v rozmedzí 5,4 až 18,8 ng h/ml. Rozmedzia hodnôt AUC pozorované u pacientov s východiskovou hodnotou postihnutej BSA <40% a ≥40% boli porovnateľné.

Liečená plocha povrchu tela bola najviac 92% v klinických farmakologických skúšaniach a až 100% v klinických skúšaniach fázy III.

Distribúcia, metabolizmus a vylučovanie

V súlade so selektívnym pôsobením pimekrolimu v koži sú jeho hladiny v krvi po topickej aplikácii veľmi nízke. Preto nebolo možné stanoviť metabolizmus pimekrolimu po topickej aplikácii.

Po jednorazovom perorálnom podaní rádioaktívne značeného pimekrolimu zdravým dobrovoľníkom bol nezmenený pimekrolimus hlavnou látkou súvisiacou s liečivom v krvi a početné vedľajšie metabolity so stredne silnou polaritou boli zjavne produktom O-demetylácie a oxygenácie.

Rádioaktivita súvisiaca s liečivom sa vylučovala hlavne stolicou (78,4%) a iba malá časť (2,5%) sa našla v moči. Celkové priemerné nájdené množstvo rádioaktivity bolo 80,9%. Pôvodná látka sa nezistila v moči a menej ako 1% rádioaktivity v stolici predstavoval nezmenený pimekrolimus.

Nepozoroval sa žiadny metabolizmus pimekrolimu v ľudskej koži *in vitro*.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V obvyklých štúdiách toxicity po opakovanom podávaní, reprodukčnej toxicity a karcinogenity pri perorálnom podaní sa vyvolali účinky pri expozíciách dostatočne prevyšujúcich expozíciu u ľudí, aby ich klinický význam bol zanedbateľný. Pimekrolimus nemal genotoxický, antigénny, fototoxický, fotoalergizujúci alebo fotokarcinogénny potenciál. Štúdie vývoja embrya/fétu u potkanov a králikov a karcinogenity u myší a potkanov pri aplikácii na kožu boli negatívne.

Účinky na reprodukčné orgány a zmeny funkcií pohlavných hormónov sa pozorovali u samcov aj samíc potkana v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky 10 alebo 40 mg/kg/deň (= 20- až 60-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu). Dokladajú to nálezy v štúdiu fertility. Hladina bez pozorovaných nepriaznivých účinkov (NOAEL) na fertilitu samíc bola 10 mg/kg/deň (= 20-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu). V štúdiu embryotoxicity pri perorálnom podávaní králikom sa pozoroval vyšší podiel absorpcií spojený s toxicitou pre matky pri dávke 20 mg/kg/deň (= 7-násobok maximálnej expozície u ľudí po aplikácii na kožu); nedošlo k ovplyvneniu priemerného počtu živých fétov.

Zvýšenie incidencie lymfómov závislé od dávky sa pozorovalo pri všetkých dávkach podávaných perorálne opiciam v štúdiu toxicity trvajúcej 39 týždňov. Príznaky zotavenia a/alebo aspoň čiastočnej reverzibilnosti účinkov sa u niekoľkých zvierat zaznamenali po ukončení podávania. Nemožnosť

odvodenia NOAEL bráni stanoveniu miery bezpečnosti medzi nekarcinogénnou koncentráciou u opíc a expozíciou u pacientov. Systémová expozícia pri LOAEL 15 mg/kg/deň bola 31-násobkom najvyššej maximálnej expozície pozorovanej u ľudí (pediatrický pacient). Riziko u ľudí nemožno úplne vylúčiť, pretože potenciál pre lokálnu imunosupresiu pri dlhodobom používaní krému obsahujúceho pimekrolimus nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Stredné nasýtené triacylglyceroly
Oleylalkohol
Propylénglykol
Stearylalkohol
Cetylalkohol
Mono- a diglyceridy mastných kyselín
Nátriumcetylsulfát a nátriumstearylsulfát
Benzylalkohol
Bezvodá kyselina citrónová
Hydroxid sodný
Čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky. Po prvom otvorení obalu: 12 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajú sa v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníková tuba s fenolepoxidovým ochranným lakom na vnútornej strane a polypropylénové skrutkovacie viečko.

Tuby s 15, 30, 60 a 100 g.

6.6 Upozornenia na spôsob zaobchádzania s liekom

Emolenciá sa môžu aplikovať spolu s <Vymyslený názov> (pozri časť 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<<Dátum revízie>>

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

{DRUH/TYP}

1. NÁZOV LIEKU

<Vymyslený názov> 1% dermálny krém

<{(Vymyslený) názov lieku a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I) sila lieková forma}>
<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

Pimekrolimus

2. LIEČIVO

1 g dermálneho krému obsahuje 10 mg pimekrolimu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Stredné nasýtené triacylglyceroly, oleylalkohol, propylénglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- a diglyceridy mastných kyselín, natriumcetylsulfát a natriumstearylsulfát, benzylalkohol, bezvodá kyselina citrónová, hydroxid sodný, čistená voda

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dermálny krém

Tuby obsahujúce <15>, <30>, <60> a <100> gramov. <[Má byť vyplnené národne]>

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Na dermálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĀDU DETÍ

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/YYYY}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

<[Má byť vyplnené národne]>

{Meno a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

<[Má byť vyplnené národne]>

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

<[Má byť vyplnené národne]>

15. POKYNY NA POUŽITIE

Nanášajte tenkú vrstvu <Vymyslený názov> na celú postihnutú kožu.

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

<Vymyslený názov> 1% dermálny krém
Pimekrolimus

Na dermálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP: {MM/YYYY}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Tuby obsahujúce <15>, <30>, <60> a <100> gramov. <[Má byť vyplnené národne]>

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajte v mrazničke.

8. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

<[Má byť vyplnené národne]>

{Meno a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

9. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

<[Má byť vyplnené národne]>

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

<Vymyslený názov> 1% dermálny krém
<{(Vymyslený) názov lieku a súvisiace názvy (Pozri Prílohu I)<sil a> <lieková forma>}>
<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

{pimekrolimus}

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať <Vymyslený názov> dermálny krém

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik a.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je <Vymyslený názov> krém a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete <Vymyslený názov> krém
3. Ako používať <Vymyslený názov> krém
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať <Vymyslený názov> krém
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE <VYMYSL ENÝ NÁZOV> KRÉM A NA ČO SA POUŽÍVA

<Vymyslený názov> krém je biely, bez zápachu, nezanecháva škvrny a ľahko sa rozotiera. Obsahuje 1% hmotnostné pimekrolimu. Neobsahuje žiadne steroidy.

<Vymyslený názov> krém osobitne lieči zápal kože, ktorý sa označuje ako atopická dermatitída (ekzém). Účinkuje v bunkách kože, ktoré vyvolávajú zápal a sčervenenie a svrbenie charakteristické pre ekzém.

<Vymyslený názov> krém je dostupný v tubách po 15 g, 30 g, 60 g a 100 g.

Krém sa používa na liečbu príznakov a prejavov ľahkého až stredne ťažkého ekzému (t.j. sčervenenia a svrbenia) u detí (vo veku 2 roky a viac), dospievajúcich a dospelých. Keď sa použije na liečbu včasných prejavov a príznakov, môže zabrániť rozvinutiu ochorenia do závažných vzplanutí.

<Vymyslený názov> krém sa má použiť len vtedy, ak iné lieky, ktorých výdaj je viazaný na lekársky predpis, alebo zmäkčovadlá u Vás neúčinkovali, alebo ak Váš ekár neodporúča používanie iných liekov viazaných na lekársky predpis.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE <VYMYSL ENÝ NÁZOV> KRÉM

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny, ktoré Vám dal Váš lekár.

Skôr ako začnete používať <Vymyslený názov> krém, prečítajte si nasledujúce informácie.

Nepoužívajte <Vymyslený názov> krém

- keď ste precitlivý (alergický) na pimekrolimus alebo na niektorú z ďalších zložiek krému <Vymyslený názov>.
- keď máte oslabený imunitný systém.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní krému <Vymyslený názov>

Použitie <Vymyslený názov> nie je schválené u mladších ako 2-ročných detí. Preto sa nemá používať u tejto vekovej skupiny. Poradte sa so svojim lekárom.

<Vymyslený názov> krém sa má používať len proti atopickej dermatitíde. Nepoužívajte ho proti iným kožným ochoreniam.

<Vymyslený názov> krém je určený len na vonkajšie použitie. Nenanášajte ho do nosa, očí alebo úst. Ak sa krém nedopatrením dostane na tieto miesta, dôkladne ho zotrite a/alebo spláchnite vodou. Dávajte si pozor, aby ste ho neprehltli, ani neúmyselne nevniesli do úst, napríklad po nanosení na ruky.

Nenanášajte krém na oblasti kože, ktoré sú postihnuté akútnou vírusovou infekciou, napríklad oparom (herpes simplex) alebo ovčimi kiahňami.

Ak máte infikovanú kožu, Váš lekár Vám možno povie, aby ste použili vhodný liek na liečbu infekcie. Keď infekcia na ošetrovaných miestach ustúpi, možno začať liečbu <Vymyslený názov>. Ak počas liečby <Vymyslený názov> dostanete kožnú infekciu, povedzte o tom svojmu lekárovi. Váš lekár Vás možno požiada, aby ste prestali používať <Vymyslený názov>, kým sa infekcia primerane nezvládne.

<Vymyslený názov> sa môže spájať so zvýšeným rizikom závažnej kožnej infekcie jednoduchého oparu (eczema herpeticum). Preto okamžite upozornite svojho lekára, ak sa Vám kdekoľvek na tele objaví bolestivý zápal. Liečba <Vymyslený názov> sa má prerušiť až do vymiznutia infekcie.

<Vymyslený názov> môže vyvolať reakcie v mieste použitia, napríklad pocit tepla a/alebo pálenia. Tieto reakcie sú zvyčajne mierne a trvajú len krátko. Ak máte závažnú reakciu na <Vymyslený názov>, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Keď používate <Vymyslený názov>, nepokrývajte ošetrovanú kožu obväzmi, ovínadlami alebo zábalmi. Môžete však nosiť normálne oblečenie.

Počas liečby <Vymyslený názov> sa príliš nevystavujte slnečnému svetlu a pôsobeniu ultrafialových lúčov a solárií. Ak ste vonku po použití <Vymyslený názov>, noste vhodné voľné šatstvo, používajte primerané ochranné prostriedky proti slnečnému žiareniu a čo najviac obmedzte čas, ktorý strávite na slnku.

Ak máte erytrodermiu (sčervenenie takmer celého tela) alebo ochorenie kože označované ako Nethertonov syndróm, porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete používať <Vymyslený názov>.

Porozprávajte sa so svojim lekárom aj vtedy, ak máte akékoľvek zhubné nádory kože alebo ak máte z akejkoľvek príčiny oslabený imunitný systém.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako začnete liečbu <Vymyslený názov>. Nepoužívajte <Vymyslený názov>, ak ste tehotná.

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi skôr, ako použijete <Vymyslený názov> alebo akýkoľvek iný liek. Nevie sa, či liečivo <Vymyslený názov> po použití na koži prechádza do materského mlieka. Nenanášajte <Vymyslený názov> na prsníky, ak dojčíte.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

<Vymyslený názov> nemá žiadny známy účinok na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak máte rozsiahly ekzém, liečba <Vymyslený názov> sa možno bude musieť prerušiť pred akýmkoľvek preventívnym očkovaním. Váš lekár Vám bude môcť povedať, či je to potrebné.

<Vymyslený názov> sa nemá používať v súčasne s liečbou ultrafialovým svetlom (napríklad UVA, PUVA, UVB) alebo systémovými imunosupresívnymi liekmi (napríklad azatioprínom alebo cyklosporínom).

Nie je pravdepodobné, že dôjde k vzájomnému ovplyvneniu s inými liekmi, ktoré užívate.

3. AKO POUŽÍVAŤ <VYMYSLENÝ NÁZOV> KRÉM

Vždy používajte <Vymyslený názov> presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Môžete použiť <Vymyslený názov> na všetky oblasti kože vrátane hlavy, tváre, krku a záhybov kože. Používajte krém nasledujúcim spôsobom:

- Umyte a osušte si ruky.
- Otvorte tubu. (pri prvom použití musíte prepichnúť fóliu na otvore tuby hrotom na vonkajšej strane uzáveru).
- Vytlačte krém na prst.
- Naneste tenkú vrstvu <Vymyslený názov> na celú postihnutú kožu.
- Nanášajte len na oblasti postihnuté ekzémom.
- Jemne a úplne votrite.
- Nasaďte uzáver späť na tubu.

Krém sa má používať dvakrát denne, napríklad raz ráno a raz večer. Zvlhčovadlá (zmäkčujúce prostriedky) môžete používať spolu s <Vymyslený názov>. Ak používate zvlhčovadlá, majú sa nanášať bezprostredne po <Vymyslený názov>.

Nekúpte sa, nespρχuj te a neplávajte ihneď po použití <Vymyslený názov>. Krém by sa mohol zmyť.

Ako dlho používať <Vymyslený názov>

Dlhodobá liečba má byť prerušovaná a nie nepretržitá. Prestaňte používať <Vymyslený názov> hneď, keď zmiznú prejavy ekzému.

Pokračujte v používaní krému tak dlho, ako Vám to odporučí Váš lekár.

Prerušte liečbu a poraďte sa so svojím lekárom, ak po 6 týždňoch nedôjde k zlepšeniu alebo ak sa Váš ekzém zhorší.

Pri dlhodobej liečbe ekzému začnite používať <Vymyslený názov> hneď, keď si všimnete príznaky a prejavy ochorenia (sčervenenie a svrbenie). Pomôže to zabrániť rozvinutiu ochorenia do závažných vzplanutí. Ak sa prejavy a príznaky ochorenia objavia znovu, opäť začnite liečbu.

Ak použijete viac <Vymyslený názov> ako máte

Ak nanesiete na kožu viac krému, ako je potrebné, stačí ho zotrieť.

Ak zabudnete použiť <Vymyslený názov>

Ak zabudnete použiť krém, naneste ho čím skôr a potom pokračujte v normálnom pravidelnom používaní.

Ak nedopatrením prehltnete trochu <Vymyslený názov>

Ak Vy alebo niekto iný nedopatrením prehltnete <Vymyslený názov>, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Najčastejšie vedľajšie účinky <Vymyslený názov> sú reakcie v mieste použitia (napríklad nepríjemné pocity). Takéto reakcie sú spravidla slabé/stredne silné, vyskytujú sa na začiatku liečby a trvajú len krátko.

K veľmi častým vedľajším účinkom, hláseným u viac ako 1 z 10 ľudí, patria:

Pocit tepla a/alebo pálenia v mieste použitia.

K častým vedľajším účinkom, hláseným u 1 z 10 až 1 zo 100 ľudí, patria:

Podráždenie, svrbenie a sčervenenie kože v mieste použitia. Infekcie kože (napríklad zápal vlasových váčkov).

K menej častým vedľajším účinkom, hláseným u 1 zo 100 až 1 z 1 000 ľudí, patria:

Infekcie kože, ako je impetigo (bakteriálna infekcia kože), herpes simplex (jednoduchý opar), herpes zoster (pásový opar), herpes simplex dermatitis (rozsiahlý opar na koži postihnutej ekzémom), molluscum contagiosum (vírusová infekcia kože), bradavice a furunkuly (hnisavé vrede). Reakcie v mieste použitia, napríklad vyrážky, bolesť, pocit pichania, mierna šupinatosť kože, suchosť, opuch a zhoršenie prejavov ekzému.

K zriedkavým vedľajším účinkom, hláseným u 1 z 1 000 až 1 z 10 000 ľudí, patria:

Nával horúčavy, vyrážky, pocit pálenia, svrbenie alebo opuch krátko po požití alkoholu. Alergické kožné reakcie (napríklad opuch, svrbenie alebo sčervenenie).

U pacientov používajúcich <Vymyslený názov> boli zriedkavo hlásené prípady zhubých nádorov vrátane lymfómov kože a rakoviny kože. Súvislosť s liečbou krémom <Vymyslený názov> nebola zatiaľ dostupnými dôkazmi ani potvrdená, ani vyvrátená.

Ak spozorujete akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ <VYMYSLENÝ NÁZOV> KRÉM

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale.

Tabu udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Nepoužívajte po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a tube.

Obsah tuby spotrebujte do 12 mesiacov od prvého otvorenia. Možno Vám pomôže zapísať si dátum, kedy ste otvorili tubu, na voľné miesto na škatuli.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Ak máte akékoľvek otázky alebo si nie ste istý niečím, čo sa týka Vášho lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Dátum poslednej revízie:

<Vymyslený názov> krém:

Čo <Vymyslený názov> krém obsahuje

Liečivo krému <Vymyslený názov> je pimekrolimus.

Ďalšie zložky krému <Vymyslený názov> sú: stredné nasýtené triacylglyceroly, oleylalkohol, propylénglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- a diglyceridy mastných kyselín, natriumcetylsulfát a natriumstearylsulfát, benzylalkohol, bezvodá kyselina citrónová, hydroxid sodný, čistená voda.

Ako vyzerá <Vymyslený názov> a obsah balenia

<[Má byť vyplnené národne]>

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

<[Má byť vyplnené národne]>

<Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:>

<{Názov členského štátu}> <{Názov lieku}>

<{Názov členského štátu}> <{Názov lieku}>

<[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]>

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}

PRÍLOHA IV
PODMIENKY UVEDENIA LIEKU NA TRH

Oprávnené národné orgány, koordinované referenčným členským štátom, zabezpečia, aby držiteľia povolenia na uvedenie na trh splnili tieto podmienky:

1. Plán komunikácie

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú zrealizovať obsiahly nepropagačný plán komunikácie zameraný na lekárov i pacientov, v ktorej zdôraznia správne používanie pimekrolimu v súlade so schválenou indikáciou. V rámci komunikácie tiež poskytnú poučenie, kedy sa má začať a ukončiť liečba pimekrolimom a ako sa krém aplikuje vo vzťahu k rozsahu ochorenia a budú odradzovať od používania lieku pri neschválených indikáciách (vzhlľadom na vekové skupiny a neschválené vysoko rizikové skupiny).

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytnú referenčnému členskému štátu, ako súčasť plánu riadenia rizík, konečné verzie vzdelávacích materiálov pre lekárov a pacientov, a to ešte pred ich distribúciou.

Príslušným zdravotníckym pracovníkom bude odoslaný 3. apríla 2006 dopis.

2. Štúdia sledujúca lymfómy

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh budú v roku 2009 pokračovať v štúdiu na sledovanie lymfómov a výsledky tejto štúdie oznámia referenčnému členskému štátu.

3. Registračná štúdia

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh budú každých 6 mesiacov predkladať referenčnému členskému štátu aktualizované informácie o budúcej 10 ročnej pozorovacej štúdiu kohórt zameranej na hodnotenie rizika systémových malígnych nádorov u detských pacientov.

4. Štúdia C2308

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh urobia opätovnú analýzu údajov z tejto prípadovej štúdie, aby odhadli riziko vzniku nemelanomového karcinómu kože. Lehoty budú závisieť na rozsahu opätovnej analýzy, ktorý sa dohodne s referenčným členským štátom.

5. Farmakologické mechanické štúdie

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh uvedú výsledky všetkých plánovaných mechanických štúdií, ako súčasť ich plánu riadenia rizík. Podľa výsledkov týchto štúdií sa opäť prediskutuje s referenčným členským štátom potreba vykonania ďalších štúdií.

6. Nezávislá rada DSMB

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh ustanovia nezávislú radu na sledovanie údajov o bezpečnosti (Data Safety Monitoring Board, DSMB), ktorá bude každých 6 mesiacov hodnotiť bezpečnosť pimekrolimu na základe všetkých dostupných informácií o bezpečnosti z klinických štúdií a ďalej farmakoepidemiologické údaje a údaje zo sledovaní po uvedení lieku na trh. Rada DSMB bude zložená z nezávislých lekárov s odbornosťou v dermatológii, pediatrii, imunológii, epidemiológii a onkológii. Títo odborníci sa budú stretávať dvakrát ročne a vyhodnotia všetky údaje o pimekrolime získané z klinických štúdií, farmakoepidemiologické údaje a údaje o bezpečnosti získané po uvedení lieku na trh. Rada DSMB vydá každých 6 mesiacov odbornú správu, ktorú zašle všetkým oprávneným národným orgánom v EÚ a bude priložená k správe PSUR (periodický rozbor bezpečnosti lieku). Prvá odborná správa bude vydaná v roku 2007 a táto požiadavka sa bude pravidelne prehodnocovať.

7. Stav HIV u pacientov, HTLV-1 u lymfómov z T-buniek a EVB stav u lymfómov z B-buniek

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytnú pri hlásení jednotlivých nádorov regulačným orgánom a v pravidelných správach PSUR údaje (ak sú k dispozícii) o imunitnom stave a serologické dáta.

8. PSUR (periodické rozborov bezpečnosti lieku)

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh budú pokračovať v predkladaní správ PSUR v šesťmesačných intervaloch. Táto požiadavka sa bude pravidelne prehodnocovať.

Nadalej sa budú hodnotiť prípady nádorov a herpes zoster a v správach PSUR budú o nich uvedené pravidelné aktualizované informácie.

9. Plán riadenia rizík

V súlade s usmerneniami o systémoch riadenia rizík pre lieky na humánne použitie (EMEA/CHMP/96268/2005)⁴⁴ držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytnú referenčnému členskému štátu úplný plán riadenia rizík.

10. Používanie pimekrolimu v EÚ a USA

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh vysvetlia zjavné rozdiely v používaní pimekrolimu v USA a EÚ.

11. Sledovanie používania lieku mimo schválenej indikácie u pacientov bez AD

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú sledovať používanie Elidelu u pacientov bez AD a v ročných intervaloch hlásiť svoje zistenia. Tieto hlásenia by mali obsahovať všetky vekové skupiny vrátane pacientov mladších ako 2 roky.

12. Sledovanie používania lieku mimo schválenej indikácie u pacientov s AD a mladších ako 2 roky

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú sledovať používanie pimekrolimu mimo schválenej indikácie u pacientov mladších ako 2 roky.