

**BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,  
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV  
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<b>Medlemsstat</b>	<b>Innehavare av godkännande för försäljning</b>	<b>Läkemedlets namn</b>	<b>Styrka</b>	<b>Läkemedelsform</b>	<b>Administreringsätt</b>
<b>Österrike</b>	Novartis Pharma GmbH, Brunnerstraße 59, 1235 Wien, Österrike	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Belgien</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Elidel 1%	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Belgien</b>	Novartis Pharma N.V.Medialaan 40 B-1800 Vilvoorde Belgien	Isaplic 1%	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Tjeckien</b>	Novartis s.r.o Praha Nagano III U Nākladového Nādraží 10 130 00 Praha 3 Tjeckien	Elidel 1% Krém	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Cypern</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypern	Elidel Kräm 1%	1%	Kräm 15 g	Kutan användning
<b>Cypern</b>	Demetriades & Papaellinas Ltd 21 Kassou street P.O. Box 23490 Acropolis 1683 Lefkosia Cypern	Elidel Kräm 1%	1%	Kräm 30 g	Kutan användning
<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning

<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Aregen	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Danmark</b>	Novartis Healthcare A/S, Lyngbyvej 172, 2100 København Ø Danmark	Velov	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Estland</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1% Kräm	Kräm	Kutan användning
<b>Finland</b>	Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, Finland	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Frankrike</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Elidel	1%	Kräm 15 g	Kutan användning
<b>Frankrike</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Elidel	1%	Kräm 30 g	Kutan användning
<b>Frankrike</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Elidel	1%	Kräm 60 g	Kutan användning
<b>Frankrike</b>	Novartis Pharma 2-4, rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Frankrike	Elidel	1%	Kräm 100 g	Kutan användning

<b>Tyskland</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krä	Kutan användning
<b>Tyskland</b>	3M Medica Zweigniederlassung der 3M Deutschland GmbH Hammfelddamm 11 D-41460 Neuss Tyskland	Douglan 1 % Creme	10 mg/ 1g	Krä	Kutan användning
<b>Tyskland</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Velov 1 % Crème	10 mg/ 1g	Krä	Kutan användning
<b>Grekland</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grekland	Elidel	1%	Krä	Kutan användning
<b>Grekland</b>	Novartis (Hellas) AEBE 12km Athens-Lamia Metamorfosi GR-14451 Athens Grekland	Aregen	1%	Krä	Kutan användning
<b>Ungern</b>	Novartis Hungária Kft. Pharma 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Bartók- Ház, V. em. Ungern	Elidel 1% krém	1% (10mg/g)	Krä	Kutan användning
<b>Island</b>	Novaris Healthcare A/S, Lyngbyvej 172 DK-2100 København Ø, Danmark	Elidel Krä 1%	1%	Krä	Kutan användning

<b>Italien</b>	Novartis Farma S.p.A. Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Italien</b>	L.P.B. Istituto Farmaceutico S.p.A Via Umberto Boccioni, 1 21040 Origgio, Varese Italien	Ombex	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Letland</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Litauen</b>	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FI – 02130 Espoo Finland	Elidel	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Luxemburg</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Malta</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien	Elidel	1% w/w	Kräm	Kutan användning
<b>Norge</b>	Novartis Norge AS Postboks 237 Økern 0510 Oslo Norge	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning

<b>Polen</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Portugal</b>	Laboratório Normal - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Aregen	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Portugal</b>	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Elidel	10 mg/g	Kräm	Kutan användning
<b>Slovakien</b>	Novartis s.r.o. U nákladového nádraží 10 130 00 Praha 3 Tjeckien	Elidel 1%	10mg i 1g (1%)	Kräm	Kutan användning
<b>Slovenien</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 D-90429 Nürnberg Tyskland	Elidel	1%	Kräm	Kutan användning
<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Elidel 1 % Kräm	1 %	Kräm	Kutan användning
<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Pimecrolimus Novartis 1 % Kräm	1 %	Kräm	Kutan användning

<b>Spanien</b>	Novartis Farmaceutica, S.A Gran Via de les Corts Catalanes, 764 08013 Barcelona Spanien	Rizan 1 % Kräm	1 %	Kräm	Kutan användning
<b>Sverige</b>	Novartis Sverige AB Box 1150 183 11 Täby Sverige	Elidel	1% Kräm	Kräm	Kutan användning
<b>Nederländerna</b>	Novartis Pharma B.V., Arnhem, P.O.Box 241, 6800 LZ Nederländerna	Elidel, crème 10 mg/g	10 mg per g	Kräm	Kutan användning
<b>Storbritannien</b>	Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien	Elidel 1% Kräm	1% w/w	Kräm	Kutan användning

## **BILAGA II**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA OCH BIPACKSEDLARNA PRESENTERADE AV EMEA**



## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER PIMECROLIMUS (se bilaga I)

Pimecrolimus är en calcineurinhämmare som är godkänd som kräm i koncentrationen 1 %. Pimecrolimus godkändes från början för behandling av patienter med lindrig till måttlig atopisk dermatit (AD), vilka var 2 år och äldre, för korttidsbehandling av tecken och symtom samt periodisk långtidsbehandling som profylax mot progression till skov.

Danmark begärde att CHMP skulle avge ett yttrande om nytta/risikförhållandet för pimecrolimus med tanke på effekt- och säkerhetsaspekter avseende den potentiella risken för cancer. Efter denna begäran granskade CHMP data på effekt och tillgängliga data gällande nämnda säkerhetsfråga, inklusive rapporter efter marknadsföring, data från icke-kliniska studier, kliniska prövningar och epidemiologiska studier.

När det gäller effekt är pimecrolimus mindre effektiv än den primära behandlingen för AD (topiska kortikosteroider). CHMP rekommenderade därför en begränsning av de terapeutiska indikationerna till de patienter där behandling med topiska kortikosteroider antingen inte är tillrådligt eller inte möjligt. Detta kan inkludera intolerans mot topiska kortikosteroider, bristande effekt av topiska kortikosteroider och användning på ansikte och hals där långvarig periodisk behandling med topiska kortikosteroider kan vara olämplig.

Långvarig systemisk exponering för kraftig immunsuppression hos transplanterade patienter efter systemisk administrering av calcineurinhämmare har haft samband med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter. Den systemiska exponeringen är begränsad vid topisk användning av pimecrolimus. En lokal immunsuppressiv effekt i huden kan dock inte uteslutas.

Fallrapporter på maligniteter (inklusive kutant T-cellslymfom (CTCL) och hudcancer) har erhållits under klinisk utveckling och från erfarenheter efter beviljandet av godkännande för försäljning i samband med användning av topiskt pimecrolimus. De maligniteter som rapporterats var mycket skiftande i ursprung och lokalisering. Tiden för exponering för pimecrolimuskräm fram till diagnosen av malignitet var också olika i alla fallen och det var inte möjligt att upptäcka någon bestämd tendens. CHMP höll med om att dessa hudmaligniteter kan likna AD och att diagnosen av dem kan vara svår. Efter att ha granskat tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att ett eventuellt samband med användningen av pimecrolimus emellertid inte kan uteslutas.

CHMP tog även hänsyn till tillgängliga data från kliniska prövningar och epidemiologiska studier. I detta skede ansåg CHMP att de data som tagits fram i rapporterade epidemiologiska studier inte medgav några slutsatser avseende den potentiella risken för maligniteter. Generellt sett är dessa data inte avgörande och studierna har svagheter som begränsar tolkningen av dem. De viktigaste skälen omfattar för korta exponeringstider, för korta uppföljningstider och metodologiska brister. Vissa ändringar av studieutformningen måste göras och mer tid behövs för att pimecrolimus ska användas av fler patienter som kan observeras under tillräckligt lång tid.

Med hänsyn till hittills tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att långtidssäkerheten hos pimecrolimus behöver fastställas ytterligare. Innehavaren av godkännande för försäljning har redan infört en plan för säkerhetsövervakning för att ytterligare utvärdera långtidssäkerheten med pimecrolimus, inklusive ett register för pediatrika patienter.

CHMP uttryckte också oro för graden av användning av topiskt pimecrolimus till barn under 2 års ålder (inte godkänt) när immunsystemet fortfarande utvecklas. CHMP begärde därför att innehavaren av godkännande för försäljning skulle vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att Elidel inte används i denna åldersgrupp.

Kommittén drog även slutsatsen att produktinformationen bör innehålla varningar beträffande den potentiella risken för maligniteter och återspegla andrahandsanvändningen.

## **SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA OCH BIPACKSEDLARNA**

CHMP förordar att godkännandet för försäljning bibehålls för de läkemedel som åsyftas i bilaga I för vilka ändringarna i relevanta avsnitt i produktresuméerna och bipacksedlarna återfinns i bilaga III, med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för läkemedel innehållande topiskt pimecrolimus.
- Kommittén ansåg att pimecrolimuskräm är effektiv för behandling av lindrig till måttlig atopisk dermatit. CHMP ansåg emellertid att de terapeutiska indikationerna skulle begränsas till patienter där behandling med topiska kortikosteroider antingen inte är tillrådligt eller inte möjligt.
- Kommittén bekräftade att fall av malignitet (inklusive hudcancer och lymfom) har rapporterats hos patienter som behandlats med pimecrolimuskräm. Med hänsyn till tillgängliga data (inklusive prekliniska, kliniska och epidemiologiska) drog CHMP slutsatsen att ett eventuellt samband med användning av pimecrolimus inte kan uteslutas och därför behövs ytterligare data för att säkerställa en acceptabel profil för långtidssäkerhet.
- Följaktligen ansåg kommittén att nytta/riskbalansen för läkemedel som innehåller pimecrolimus kräm är fördelaktig vid ”behandling av patienter i åldern 2 år och äldre med lindrig eller måttlig atopisk dermatit, där behandling med topiska kortikosteroider antingen inte är tillrådligt eller inte möjligt. Detta kan inkludera intolerans mot topiska kortikosteroider, bristande effekt av topiska kortikosteroider och användning på ansikte och hals där långvarig periodisk behandling med topiska kortikosteroider kan vara olämplig”. Vidare drog kommittén slutsatsen att följande information bör inkluderas i produktresuméerna och relevanta avsnitt i bipacksedlarna.
  - Behandling med pimecrolimus kräm ska endast påbörjas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopisk dermatit.
  - Behandlingen ska vara periodisk och inte kontinuerlig.
  - En formulering som betonar att pimecrolimus inte ska appliceras på lesioner som anses vara potentiellt maligna eller premaligna.
  - Pimecrolimuskräm ska inte användas till immunkomprometterade vuxna eller barn.
  - En uppgift om att pimecrolimuskräm inte ska användas till barn under 2 år.
  - En formulering som återspeglar fallen av malignitet, vilka rapporterats efter beviljandet av godkännande för försäljning.

### **BILAGA III**

**Anmärkning. Denna bilaga III (produktresumé, märking och bipacksedel) var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för pimekrolimus innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.**

**Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera bilaga III som erforderligt. Därför representerar denna bilaga III inte nödvändigtvis den nuvarande texten.**

### **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

{Givet namn}

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 g kräm innehåller 10 mg pimekrolimus.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Kräm.

Krämen är vitaktig och homogen.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av patienter från 2 års ålder och uppåt med mildt till måttligt svårt atopiskt eksem där behandling med lokala kortikosteroider inte är tillrådlig eller möjlig.

Hit hör exempelvis:

- Intolerans mot lokala kortikosteroider
- Bristande effekt av lokala kortikosteroider
- Användning i ansiktet och på halsen där långvarig intermitterent behandling med lokala kortikosteroider kan vara olämplig.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med {Givet namn} skall initieras av läkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av atopiskt eksem.

{Givet namn} kan användas för kortidsbehandling vid kliniska tecken och symtom på atopiskt eksem och intermitterent vid långtidsbehandling för att förhindra uppblossning av sjukdomen.

Behandling med {Givet namn} skall inledas vid första tecken och symtom på atopiskt eksem. {Givet namn} skall endast appliceras på hudområden med atopiskt eksem. {Givet namn} skall användas under kortast möjliga tid vid uppblossning av sjukdomen. Patienten eller vårdgivare skall avsluta behandlingen med {Givet namn} när symtom och kliniska tecken försvunnit. Behandlingen skall vara intermitterent, kortvarig och inte kontinuerlig. {Givet namn} skall appliceras tunt på angripna hudområden två gånger dagligen.

Data från kliniska studier stöder intermitterent behandling med {Givet namn} i upp till 12 månader.

Sker ingen förbättring efter 6 veckor, eller vid exacerbation av sjukdomen skall {Givet namn}-behandlingen utsättas. Diagnosen atopiskt eksem bör omprövas och alternativa terapival övervägas.

### Vuxna

Applicera ett tunt lager {Givet namn} på angripet hudområde 2 gånger per dag, och gnid med lätta handrörelser in krämen tills den helt har gått in i huden. Varje angripet hudområde skall behandlas med {Givet namn} tills eksemet är borta, varefter behandlingen skall sättas ut.

{Givet namn} kan användas överallt på huden, inklusive huvud och ansikte, hals och i hudveck, med undantag för slemhinnor. {Givet namn} skall inte appliceras under ocklusion (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Vid långtidsbehandling av atopiskt eksem, skall {Givet namn} sättas in så snart symtom och kliniska tecken på atopiskt eksem visar sig, för att förhindra uppblussning av sjukdomen. {Givet namn} skall användas 2 gånger om dagen.

Mjukgörande medel kan appliceras omedelbart efter att {Givet namn} lagts på.

### **Barn**

Användning av {Givet namn} hos patienter under 2 års ålder rekommenderas inte förrän mer data finns tillgängligt.

För barn (2-11 år) och ungdomar (12-17 år) är dosering och administreringsätt desamma som för vuxna.

### **Äldre**

Atopiskt eksem (eksem) ses sällan hos patienter i åldern 65 år och uppåt. Kliniska studier av {Givet namn} har inte omfattat tillräckligt stort antal patienter i denna åldersgrupp för att kunna avgöra om de reagerar annorlunda än yngre patienter.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot pimekrolimus, andra makrolaktamer eller något av hjälpämnen. Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

{Givet namn} skall inte användas av patienter med medfödd eller förvärvad immunbrist eller hos patienter som får behandling som orsakar immunsuppression.

Långtidseffekter på hudens lokala immunsvaret och incidensen av hudmaligniteter är okänd. {Givet namn} skall inte appliceras på potentiellt maligna eller pre-maligna hudlesioner.

{Givet namn} skall inte appliceras på områden med akuta kutana virala infektioner (herpes simplex, vattenkoppor).

{Givet namn} har inte utvärderats med avseende på effekt och säkerhet vid behandling av kliniskt infekterat atopiskt eksem. Innan behandling med {Givet namn} kräm påbörjas måste de hudområden som skall behandlas vara helt fria från klinisk infektion.

Då patienter med atopiskt eksem är predisponerade för ytliga hudinfektioner, inklusive eczema herpeticum (Kaposi varicelliforma eruption), kan behandling med {Givet namn} innebära ökad risk för hudinfektion med herpes simplex-virus, eller eczema herpeticum (utvecklas som snabb spridning av vesikulär och erosiv lesion). Vid samtidig herpes simplex hudinfektion, skall behandlingen med {Givet namn} på angripet hudområde avbrytas tills virusinfektionen har läkt ut.

Patienter med svår atopiskt eksem kan ha en ökad risk att få bakteriella hudinfektioner (impetigo) under behandling med {Givet namn}.

Användning av {Givet namn} kan ge upphov till lindriga och övergående reaktioner i det behandlade hudområdet, t.ex. värmekänsla och/eller en brännande förnimmelse. Om reaktionen på applikationsstället är svår skall risk/nytta-bedömning av behandlingen göras.

Försiktighet måste iakttas för att förhindra att krämen kommer i kontakt med ögon och slemhinnor. Om man av misstag får kräm på dessa områden, skall den torkas bort noga och/eller sköljas bort med vatten.

Läkare skall ge sina patienter råd om lämpliga solskyddsåtgärder, t.ex. minimering av tiden i solen, användning av solskyddsprodukter och skyddande av huden med lämpliga kläder (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

{Givet namn} innehåller cetylalkohol och stearylalkohol, vilka kan orsaka lokala hudreaktioner. {Givet namn} innehåller också propylenglykol, vilket kan orsaka hudirritation.

{Givet namn} innehåller den aktiva substansen pimekrolimus, som är en kalcineurinhämmare. Hos transplanterade patienter har långvarig systemisk exponering för kraftfull immunsuppression vid behandling med systemiskt givna kalcineurinhämmare satts i samband med en ökad risk för att utveckla lymfom och hudmaligniteter.

Malignitetsfall inkluderande kutana och andra typer av lymfom och hudcancer, har rapporterats hos patienter som använt pimekrolimus kräm (se avsnitt 4.8). Emellertid har patienter med atopiskt eksem som behandlats med {Givet namn} inte befunnits ha signifikanta systemiska nivåer av pimekrolimus.

#### **Patienter med potentiellt sett högre risk för systemisk exponering.**

{Givet namn} har inte studerats hos patienter med Nethertons syndrom. På grund av risken för ökat systemiskt upptag av pimekrolimus rekommenderas inte {Givet namn} till patienter med Netherton's syndrom.

Eftersom säkerheten för {Givet namn} inte har fastställts för patienter med erythrodermi, kan användning av produkten till denna patientgrupp inte rekommenderas.

Användning av {Givet namn} kräm under ocklusion har inte studerats på patienter. Ocklusionsförband rekommenderas inte.

Hos patienter med svårt inflammerad och/eller skadad hud kan eventuellt högre blodkoncentrationer eventuellt uppkomma.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Potentiella interaktioner mellan {Givet namn} och andra läkemedel har inte systematiskt utvärderats. Pimekrolimus metaboliseras uteslutande av CYP 450 3A4. Mot bakgrund av den mycket låga systemiska absorptionen av {Givet namn}, är det osannolikt att interaktioner med systemiskt administrerade läkemedel skulle kunna uppträda (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter).

Utifrån vad man vet idag kan {Givet namn} användas samtidigt med antibiotika, antihistaminer och kortikosteroider (orala/nasala/inhalerade).

Med anledning av den låga absorptionen är det osannolikt att en potentiell systemisk interaktion vid vaccination skall inträffa. Emellertid har inte denna interaktion studerats. Hos patienter med omfattande eksemsutbredning rekommenderas därför att vaccination utförs under behandlingsfria intervall.

Det finns ingen erfarenhet av samtidig användning av immunsuppressiva behandlingsmetoder mot atopiskt eksem, t.ex. UVB, UVA, PUVA, azatioprin och ciclosporin.

{Givet namn} har inte visat potential för fotokarcinogenicitet hos djur (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Då sambandet för människa är okänt bör överdriven exponering av huden för

ultraviolett ljus, inklusive solarieljus eller terapi med PUVA, UVA eller UVB undvikas under behandling med {Givet namn}.

#### 4.6 Gravitet och amning

##### Graviditet

Tillförlitliga data från behandling av gravida kvinnor med {Givet namn} saknas. Djurstudier med dermal applikation tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller embryonal-/fosterutveckling. Studier på djur efter oral dosering har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Mot bakgrund av den mycket låga absorptionen av pimekrolimus efter lokal applikation av {Givet namn} (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter), måste dock den potentiella risken för människa anses som begränsad. {Givet namn} bör dock inte användas under graviditet.

##### Amning

Inga djurstudier avseende utsöndring i mjölk efter lokal applikation har utförts. Användning av {Givet namn} hos ammande kvinnor har inte studerats. Det är inte känt om pimekrolimus utsöndras i mjölken efter lokal applikation.

Mot bakgrund av den mycket låga absorption för pimekrolimus efter lokal applikation av {Givet namn} (se avsnitt 5.2 Farmakokinetiska uppgifter), anses den potentiella risken för människa vara begränsad. Försiktighet rekommenderas vid administrering till ammande kvinnor.

Ammande kvinnor kan använda {Givet namn} men skall inte smörja in bröstet för att undvika oavsiktligt oralt upptag hos det nyfödda barnet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{Givet namn} har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på den behandlade huden, vilket rapporterades av ungefär 19% av patienterna som fick {Givet namn}, och av 16% av patienterna i kontrollgrupperna. Dessa reaktioner uppträdde i allmänhet i början av behandlingen, var lindriga/måttliga och av kort varaktighet.

*Frekvensuppskattning: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ); vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ , inklusive enskilda rapporter).*

- mycket vanliga: sveda på applikationsstället.
- vanliga: reaktioner på applikationsstället (irritation, klåda och rodnad), hudinfektioner (follikulit).
- mindre vanliga: furunkel, impetigo, herpes simplex, herpes zoster, herpes simplex-dermatit (eczema herpeticum), molluscum contagiosum, hudpapillom, reaktioner på appliceringsstället såsom hudutslag, smärta, parestesier, fjällning, torrhet, ödem och försämring av tillståndet.
- sällsynta: alkoholintolerans (vanligtvis med ansiktsrodnad, utslag, brännande känsla, klåda eller svullnad kort tid efter alkoholintag), allergiska hudreaktioner (t ex dermatit och urtikaria).

Efter registrering: Fall av maligniteter, inklusive hud- och andra typer av lymfom och hudcancer har rapporterats hos patienter som använt pimekrolimus kräm (se avsnitt 4.4).

#### 4.9 Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering med {Givet namn}.

Inget fall där medlet av misstag har intagits har rapporterats.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga dermatologiska medel, ATC-kod: D11A X15

#### **Icke-klinisk farmakologi**

Pimekrolimus är ett lipofilt antiinflammatoriskt askomycinmakrolaktamderivat och fungerar som cell-selektiv hämmare av produktion och frisättning av proinflammatoriska cytokiner.

Pimekrolimus binder med hög affinitet till makrofilin-12 och hämmar det kalcium-beroende fosfatset calcineurin. Till följd av detta blockeras syntesen av inflammatoriska cytokiner i T-cellerna.

Pimekrolimus uppvisar hög antiinflammatorisk aktivitet i djurmodeller av hudinflammation efter lokal och systemisk tillförsel. I grismodell av allergisk kontaktdermatit är lokalt applicerat pimekrolimus lika effektivt som potenta kortikosteroider. Till skillnad från kortikosteroider ger pimekrolimus inte upphov till hudatrofi hos grisar och påverkar inte Langerhanska cellerna i huden hos råtta.

Pimekrolimus försämrar varken det primära immunsvaret eller påverkar lymfkörtlar i murina modeller av allergisk kontaktdermatit. Lokalt applicerat pimekrolimus penetrerar på liknande sätt som kortikosteroider in i human hud, men tränger igenom i mycket mindre grad, vilket visar att pimekrolimus har en mycket låg potential för systemisk absorption.

Sammanfattningsvis, har pimekrolimus en hud-selektiv farmakologisk profil som skiljer sig från kortikosteroidernas.

#### **Kliniska data**

Effekt och säkerhetsprofilen hos {Givet namn} har utvärderats hos fler än 2000 patienter inklusive spädbarn ( $\geq 3$  månader), barn, ungdomar och vuxna som inkluderats i fas II och III-studier. Över 1500 av dessa patienter behandlades med {Givet namn} och över 500 ingick i kontrollgrupper och behandlades med antingen {Givet namn} vehikel och/eller lokala kortikosteroider.

#### **Korttidsbehandling (akutbehandling)**

*Barn och ungdomar:* Två 6-veckors, vehikelkontrollerade prövningar utfördes på sammanlagt 403 pediatrika patienter i åldern 2-17 år. Patienterna behandlades 2 gånger per dag med {Givet namn}. Data från de båda studierna slogs samman.

*Spädbarn:* En liknande 6-veckorsstudie utfördes på 186 patienter i åldern 3-23 månader.

I dessa tre 6-veckorsstudier erhöles följande effektresultat vid studiens slut:



End-point	Kriterier	Barn och ungdomar			Spädbarn		
		{Givet namn} 1% (N=267)	Vehikel (N=136)	p-värde	{Givet namn} 1% (N=123)	Vehikel (N=63)	p-värde
IGA*:	Fri eller nästan fri från besvär <sup>1</sup>	34,8%	18,4%	< 0,001	54,5%	23,8%	<0,001
IGA*	Förbättring <sup>2</sup>	59,9%	33%	inte utförd	68%	40%	Inte utförd
Klåda:	Ingen eller lindrig	56,6%	33,8%	< 0,001	72,4%	33,3%	<0,001
EASI°:	Total (genomsnittlig förändring i %) <sup>3</sup>	-43,6	-0,7	< 0,001	-61,8	+7,35	<0,001
EASI°:	Huvud/hals (genomsnittlig förändring i %) <sup>3</sup>	-61,1	+0,6	< 0,001	-74,0	+31,48	<0,001

\* Investigators Global Assessment (prövarens övergripande bedömning)  
° Eczema Area Severity Index (EASI) : genomsnittlig förändring i % av kliniska tecken (rodnad, infiltration, exkoration, lichenifiering) samt storleken på den drabbade kroppsytan  
<sup>1</sup>: p-värdet baseras på CMH-test stratifierat per center  
<sup>2</sup>: Förbättring=lägre IGA än utgångsvärdet  
<sup>3</sup>: p-värdet baseras på ANCOVA modellen av EASI vid Dag 43 endpoint, med centret och behandlingen som faktorer och utgångsvärdet (Dag 1) för EASI som co-variabel

Signifikant förbättring av klådan observerades under den första behandlingsveckan hos 44% av barnen och ungdomarna och hos 70% av spädbarnen.

Vuxna: {Givet namn} var mindre effektivt än 0,1% betametason-17-valerat vid korttidsbehandling (3 veckor) hos vuxna med medelsvår till svår atopiskt eksem.

### Långtidsbehandling

Två dubbelblindstudier vid långtidsbehandling av atopiskt eksem gjordes hos 713 barn och ungdomar (2-17 år) och 251 spädbarn (3-23 månader) där {Givet namn} utvärderades som grundbehandling.

{Givet namn} sattes in vid första tecken på klåda och rodnad, för att förhindra uppblösning av atopiskt eksem. Endast i de svåra fall där uppblösningen inte kunde kontrolleras med {Invented Givet namn}, insattes behandling med medelstarka kortikosteroider lokalt. När kortikosteroidbehandlingen påbörjades för att behandla uppblösning avbröts {Givet namn} behandlingen. Kontrollgruppen fick {Givet namn}-vehikeln i syfte att upprätthålla blindningen av studierna.

Båda studierna visade en signifikant minskning av incidensen av uppblösning ( $p < 0,001$ ), till fördel för behandling med {Givet namn}. Behandling med {Givet namn} uppvisade bättre effekt i alla sekundära mätningar (Eczema Area Severity Index, Investigators Global Assessment, patientens subjektiva bedömning); klådan var under kontroll inom en vecka med {Givet namn}. Fler patienter som behandlats med {Givet namn} fullföljde 6 månader (barn (61% {Givet namn} vs 34% kontroll); spädbarn (70% {Givet namn} vs 33% kontroll)) och 12 månader utan uppblösning (barn (51% {Givet namn} vs 28% kontroll), spädbarn (57% {Givet namn} vs 28% kontroll)).

{Givet namn} minskade användningen av lokala kortikosteroider: Fler patienter som behandlats med {Givet namn} använde inga kortikosteroider under de 12 månaderna (barn: 57% {Givet namn} vs 32% kontroll, spädbarn 64% {Givet namn} vs 35% kontroll). Effekten av {Givet namn} kvarstod över tiden.

En 6-månaders randomiserad, dubbelblind, vehikel-kontrollerad parallellgruppsstudie av liknande design utfördes på 192 vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem. Lokal kortikosteroidbehandling användes under  $14,2 \pm 24,2\%$  av dagarna under den 24 veckor långa behandlingsperioden i {Givet namn}-gruppen och under  $37,2 \pm 34,6\%$  av dagarna i kontrollgruppen ( $p < 0,001$ ). Totalt 50,0% av patienterna som behandlats med {Givet namn} upplevde ingen uppblossning, jämfört med 24,0% av de patienter som randomiserats till kontrollgruppen.

En ett-års dubbelblindstudie hos vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem utfördes för att jämföra {Givet namn} med 0,1% triamcinolonacetonid kräm (på bål och extremiteter) plus 1% hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden). Både {Givet namn} och lokala kortikosteroider användes utan restriktioner. Hälften av patienterna i kontrollgruppen använde lokala kortikosteroider i mer än 95% av studiedagarna. {Givet namn} var mindre effektivt än 0,1% triamcinolonacetonid kräm (på bål och extremiteterna) plus 1% hydrokortisonacetat kräm (i ansikte, på hals och intertriginösa områden) vid långtidsanvändning (52 veckor) hos vuxna med måttlig till svår atopiskt eksem.

De kliniska långtidsstudierna varade i ett år. Kliniska data utöver ett års användning föreligger ej.

Applicering fler än 2 gånger per dag har inte studerats.

### **Specialstudier**

Av toleransstudier framgick att {Givet namn} inte visat någon kontaktsensibiliserande, fototoxisk eller fotosensibiliserande potential och inte heller uppvisat någon kumulativ irritation.

{Givet namn} s potential att orsaka hudatrofi på människa jämfördes med medelstarka och starka steroider för lokalt bruk (betametason-17-valerat 0,1% kräm, triamcinolonacetonid 0,1% kräm) och vehikel hos 16 friska frivilliga som behandlades i 4 veckor. De bägge lokalt tillförda kortikosteroiderna ledde till en signifikant minskning av hudtjockleken, mätt med ekografi, jämfört med {Givet namn} och vehikel, vilka inte gav upphov till någon minskning av hudtjockleken.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### **Djurdata**

Biotillgängligheten för pimekrolimus hos minigrisar efter en dermal singel-dos (administrerat under 22 timmar med semi-ocklusion) var 0,03%. Mängden aktiv substansrelaterat material i huden på applikationsstället (utgjordes nästan uteslutande av oförändrat pimekrolimus) förblev nästan konstant i 10 dagar.

### **Humandata**

#### **Systemisk absorption hos vuxna**

Systemisk exponering för pimekrolimus undersöktes hos 12 vuxna med atopiskt eksem under behandling med {Givet namn} 2 gånger per dag i 3 veckor. Den angripna kroppsytan (body surface area) BSA varierade från 15-59%. Pimekrolimus koncentrationerna i blodet var  $< 0,5$  ng/ml hos 77,5% och  $< 1$  ng/ml hos 99,8% av samtliga prover. Den högsta pimekrolimus koncentrationen i blod som uppmättes var 1,4 ng/ml hos en patient.

Hos 40 vuxna patienter där 14-62% av kroppsytan var angripen då studien inleddes, var koncentrationen av pimekrolimus i blodet  $< 0,5$  ng/ml i 98% av proverna efter upp till 1 års behandling med {Givet namn}. Den högsta uppmätta koncentrationen i blodet var 0,8 ng/ml hos endast 2 patienter under vecka 6 av behandlingen. Man såg ingen ökning av koncentrationen i blodet över tiden under de 12 månader behandlingen pågick. Hos 8 vuxna patienter med atopiskt eksem för vilka AUC kunde estimeras, varierade  $AUC_{(0-12\text{tim})}$  mellan 2,5 och 11,4 ng·tim/ml.

### **Systemisk absorption hos barn**

Systemisk exponering av pimekrolimus uppmättes hos 58 pediatrika patienter i åldern 3 månader till 14 år. Den angripna kroppsytan (BSA) varierade från 10-92%. Dessa barn behandlades med {Invented Givet namn} 2 gånger om dagen i 3 veckor och 5 av dem behandlades i upp till ett år ”vid behov”.

Blodkoncentrationerna av pimekrolimus var genomgående låga, oavsett lesionernas utbredning eller behandlingens längd. Blodkoncentrationerna låg inom ett intervall som motsvarade vad som uppmättes hos vuxna patienter. Blodkoncentrationerna av pimekrolimus var <0,5 ng/ml hos ca 60% och <2 ng/ml hos 97% av samtliga uppmätta koncentrationer. Den högsta koncentrationen som uppmättes hos patienter i åldern 8 månader till 14 år var 2,0 ng/ml hos 2 patienter.

Hos spädbarnen (i åldern 3-23 månader), var den högsta uppmätta blodkoncentrationen 2,6 ng/ml. Hos de 5 barn som behandlades i ett år, var blodkoncentrationerna genomgående låga (högsta värdet var 1,94 ng/ml (en patient)). Blodkoncentrationen ökade inte över tiden hos någon patient under de 12 månader behandlingen pågick.

Hos 8 patienter i åldern 2-14 år varierade AUC<sub>(0-12tim)</sub> mellan 5,4 och 18,8 ng·tim/ml. AUC-värdena hos patienter med <40% angripen kroppsytan (BSA) då studien inleddes, var jämförbara med värdena hos patienter med ≥40% angripen BSA.

Maximalt angripen kroppsytan som behandlades var 92% i kliniska farmakologiska studier och 100% i fas III-studier.

### **Distribution, metabolism och exkretion**

Blodkoncentrationen av pimekrolimus efter lokal administrering är, helt i enlighet med substansens hudselektivitet, mycket låg. Därför kan metabolismen för pimekrolimus inte bestämmas efter lokal administrering.

Efter oral singeldos administrering av radioaktivt märkt pimekrolimus till friska försökspersoner, utgjorde oförändrat pimekrolimus den största substans-relaterade beståndsdelen i blodet. Flera mindre betydelsefulla metaboliter med moderat polaritet föreföll vara resultat av O-demetylering och oxygenering.

Substans-relaterad radioaktivitet utsöndrades främst via feces (78,4%) och endast en mindre fraktion (2,5%) återfanns i urinen. Av tillförd radioaktivitet återfanns i genomsnitt 80,9%. Modersubstansen kunde ej påvisas i urinen och mindre än 1% av radioaktiviteten i feces utgjordes av oförändrat pimekrolimus.

Ingen metabolism av pimekrolimus observerades i human hud *in vitro*.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Konventionella toxicitetsstudier vid upprepad dosering, reproduktionsstudier och karcinogenicitetsstudier gav efter oral administrering vid exponering i mycket högre doser än den vid exponering hos människa, effekter som anses vara utan klinisk betydelse. Pimekrolimus hade ingen genotoxisk, antigen, fototoxisk, fotoallergisk eller fotokarcinogen potential. Dermal applicering i embryonal/fosterutvecklingsstudier hos råtta och kanin och karcinogenicitetsstudier hos mus och råtta var negativa.

Effekter på reproduktionsorgan och förändringar i sexualhormoners funktion sågs vid toxicitetsstudier hos han- och honmöss vid upprepad oral dosering av 10 eller 40 mg/kg/dag (= 20-60 gånger högre än maximal exponering hos människa efter dermal applicering). Detta avspeglar resultat från fertilitetsstudier där "The No Observed Adverse Effect Level" (NOAEL) för kvinnlig fertilitet var 10 mg/kg/dag (= 20 gånger den maximala humana exponeringen efter dermal applikation). Vid den orala embryotoxiska studien hos kanin sågs en högre resorptionsgrad förenad med maternell toxicitet

vid 20 mg/kg/dag (= 7 gånger den maximala humana exponering efter dermal applikation); medelantalet levande foster påverkades inte.

En dosberoende ökning av incidensen av lymfom kunde observeras vid alla doser i en 39 veckors oral toxicitetsstudie på apa. Tecken på återhämtning och/eller åtminstone partiellt reversibla effekter kunde noteras vid avslutad dosering hos några av djuren. Misslyckandet att fastställa NOAEL gör det inte möjligt att bedöma säkerhetsmarginalen mellan en icke-karcinogen koncentration hos apa och exponeringen hos patienter. Den systemiska exponeringen vid LOAEL (Lowest observed adverse effect level) på 15 mg/kg/dag var 31 gånger högre än den maximala exponering som observerats hos människa (pediatrisk patient). Risken för människa kan inte helt uteslutas då potentialen för lokal immunsuppression vid långtidsbehandling med pimekrolimus kräm inte är känd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Medellångkedjiga triglycerider

Oleylalkohol

Propylenglykol

Stearylalkohol

Cetylalkohol

Mono- och diglycerider

Natriumcetostearylsulfat

Bensylalkohol

Vattenfri citronsyra

Natriumhydroxid

Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år. Efter att tuben öppnats: 12 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aluminiumtub med skyddande inre lager av fenol-epoxylack och skruvkork av polypropen.

Finns i tuber med 15, 30, 60 och 100 gram.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Mjukgörare kan användas tillsammans med {Givet namn} (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

<[Kompletteras nationellt]>

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

<[Kompletteras nationellt]>

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

<[Kompletteras nationellt]>

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

<[Datum för ändring]>

## **MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

{FÖRPACKNINGSTYP}

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

{Givet namn} 1% kräm

<{Läkemedlets namn och associerade namn (se bilaga I), styrka läkemedelsform}>

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Pimekrolimus

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 g kräm innehåller 10 mg pimekrolimus

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Medellångkedjiga triglycerider, oleylalkohol, propylenglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- och diglycerider, natriumcetostearylsulfat, bensylalkohol, vattenfri citronsyra, natriumhydroxid, renat vatten.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kräm

Finns i tuber med <15>, <30>, <60> och <100> gram. <[Kompletteras nationellt]>

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Kutan användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

<[ Kompletteras nationellt]>

{Namn och adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

<[ Kompletteras nationellt]>

**13. BATCHNUMMER**

Sats

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

<[Kompletteras nationellt]>

**15. BRUKSANVISNING**

Applicera ett tunt lager {Givet namn} som fullständigt täcker angripen hud.

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

{Givet namn} 1% kräm  
Pimekrolimus

Kutan användning

### 2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

### 3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

### 4. BATCHNUMMER

Sats

### 5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Finns i tuber med <15>, <30>, <60> och <100> gram.[Kompletteras nationellt]

### 6. ÖVRIGT

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

### 7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas.

### 8. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-post}>

### 9. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

## **BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

<{Givet namn} 1% kräm >

<{Läkemedlets namn och associerade namn (se bilaga I), styrka läkemedelsform}>

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

{pimecrolimus}

### Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda {Givet namn} kräm.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.

### I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad {Givet namn} är och vad det används för
2. Innan du använder {Givet namn}
3. Hur du använder {Givet namn}
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {Givet namn} ska förvaras
6. Övriga upplysningar

## 1. VAD {GIVET NAMN} ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{Givet namn} är en vit, luktfri kräm. Orsakar inte fläckar och kan lätt smörjas in, som innehåller 1% pimecrolimus. {Givet namn} innehåller inte steroider (kortisonfri).

{Givet namn} är speciellt utvecklat för att behandla inflammationer i huden, som kallas atopiskt eksem. Det verkar i de hudceller som orsakar inflammation med dess typiska symptom som klåda och rodnad i samband med atopiskt eksem.

{Givet namn} kräm tillhandahålls i förpackningar om 15 g, 30 g, 60 g och 100 g.

{Givet namn} kräm används för att behandla symtom vid lindrigt till måttligt svårt atopiskt eksem hos barn från 2 års ålder och uppåt, ungdomar och vuxna. Om krämen används så fort klåda eller rodnad uppstår kan {Givet namn} hindra eksemet från att blossa upp.

{Givet namn} kräm skall användas endast om andra läkemedel eller mjukgörare inte har hjälpt eller om din läkare rekommenderar dig att inte använda andra receptbelagda läkemedel.

## 2. INNAN DU ANVÄNDER {GIVET NAMN} KRÄM

Följ alla anvisningar från din läkaren noga.

Läs bipacksedeln före användning av {Givet namn} kräm.

### Använd inte {Givet namn} kräm

- Om du är allergisk (överkänslig) mot pimecrolimus eller något av övriga innehållsämnen i {Givet namn} kräm.
- Om du har nedsatt immunförsvar.

**Var särskilt försiktig med {Givet namn} kräm:**

{Givet namn} kräm är inte godkänt till barn under 2 års ålder och skall därför inte användas hos denna åldersgrupp, utan att rådgöra med din läkare.

{Givet namn} kräm skall endast användas för atopiskt eksem. Använd det inte för andra hudåkommor.

{Givet namn} kräm ska bara användas för utvärtes bruk. Den får inte användas i näsan, ögonen eller munnen. Om du av misstag skulle få {Givet namn} på dessa områden, skall du noggrant torka bort krämen och/eller skölja med vatten. Du skall vara försiktig så du inte sväljer kräm eller av misstag får kräm i munnen via händerna efter att ha smörjt dig.

Krämen får inte smörjas in på hudområden, som är påverkade av en pågående virusinfektion, t.ex. munsår (herpes simplex) eller vattenkoppor.

Om du har en infektion i huden, kan din läkare ordinera ett läkemedel för behandling av infektionen. När behandlingsstället är helt fritt från infektion, kan du påbörja behandlingen med {Givet namn}. Om du får en hudinfektion under pågående behandling med {Givet namn}, skall du kontakta din läkare. Din läkare kan be dig avbryta {Givet namn}-behandlingen för en tid, till dess hudinfektionen är tillräckligt behandlad.

Behandling med {Givet namn} kan innebära en ökad risk att få en herpes simplex infektion. Kontakta läkaren omgående, om du får smärtsamma sår på kroppen. Behandling med {Givet namn} skall avbrytas tills infektionen har läkt ut.

{Givet namn} kan ge upphov till lindriga och övergående reaktioner på de hudområden där krämen har smorts in, som t.ex. en varm och/eller brännande känsla. Om det är fråga om en häftig reaktion bör du kontakta din läkare.

Den behandlade huden får inte täckas av bandage eller förband. Dina vanliga kläder kan du dock använda.

Undvik kraftigt solljus, sollampor och solarium medan du behandlas med {Givet namn}. När du vistas utomhus efter att ha smort in krämen, skall du ha på dig löst sittande kläder, som skyddar de behandlade områdena från solen, använd lämpligt solskyddsmedel och vistas ej för länge i solen.

Om du har erythrodermi (rodnad över hela kroppen) eller har en hudsjukdom kallad Nethertons syndrom, rådgör med din läkare innan {Givet namn} används.

Innan du använder {Givet namn} tala med din läkare om du har någon hudtumör eller om du har nedsatt immunförsvar av någon orsak.

**Graviditet och amning**

Innan du påbörjar behandling med {Givet namn}, skall du tala om för läkaren, om du är gravid eller tror att du skulle kunna vara det. Du ska inte använda {Givet namn} om du är gravid.

Kontakta din läkare om du ammar innan du tar {Givet namn} eller något annat läkemedel. Det är inte känt om det aktiva innehållsämnet i {Givet namn} passerar över i bröstmjölk, när {Givet namn} används på huden. {Givet namn} får inte användas på bröstet om du ammar.

**Körförmåga och användning av maskiner**

{Givet namn} har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **Användning av andra läkemedel**

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Har du mycket omfattande atopiskt eksem, kan {Givet namn}-behandlingen behöva avbrytas innan en vaccinering görs. Rådgör med din läkare om vidare instruktioner.

{Givet namn} skall inte användas samtidigt med ultraviolett ljusbehandling (t.ex. UVA, PUVA, UVB) eller vid intag av immunhämmande läkemedel (som innehåller tex azatioprin eller ciklosporin) via munnen eller som injektion.

Det är osannolikt att {Givet namn} och andra läkemedel skulle kunna påverka varandra.

### **3. HUR DU ANVÄNDER {GIVET NAMN}**

Använd alltid {Givet namn} enligt läkarens anvisningar. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

{Givet namn} kan användas på alla hudtytor, inklusive huvud, ansikte, hals och i hudveck. Så här smörjer du in krämen:

- Tvätta och torka händerna.
- Öppna tuben. (Första gången du använder tuben, skall du bryta förseglingen genom att använda spetsen på toppen av locket).
- Tryck ut kräm på fingret.
- Lägg på ett tunt lager {Givet namn} enbart på hudområden med eksem så att detta område fullständigt täcks.
- Gnid försiktigt in {Givet namn} helt och hållet.
- Sätt på locket på tuben igen.

{Givet namn} skall användas två gånger per dag, t ex en gång på morgonen och en gång på kvällen. Du kan använda mjukgörande kräm tillsammans med {Givet namn}. Om du använder mjukgörande medel, skall du smörja på dem direkt efter {Givet namn}.

Bada, duscha eller simma inte direkt efter att du har använt {Givet namn}, då krämen i så fall kan sköljas av.

#### **Hur länge skall {Givet namn} användas**

Långtidsbehandlingen skall vara tillfällig och inte kontinuerlig. Behandlingen skall upphöra så snart symtomen på eksemet är borta.

Använd {Givet namn} under så lång tid som läkaren har ordinerat.

Sker ingen förbättring efter 6 veckor eller om eksemet försämras bör du kontakta din läkare.

Vid långtidsbehandling av atopiskt eksem skall du använda {Givet namn}, direkt när det uppstår klåda eller rodnad. Härigenom förhindras eksemet att blossa upp och detta ger på lång sikt bättre kontroll av eksemet. Ifall tecken och symptom av eksemet återkommer, skall du återuppta behandlingen.

#### **Om du har tagit för mycket {Givet namn}:**

Om du av misstag har tagit för mycket av {Givet namn}, kan du bara torka bort överskottet.

**Om du har glömt att smörja in {Givet namn}**

Om du glömmer att smörja med {Givet namn}, skall du smörja på krämen så fort som möjligt och sedan fortsätta med behandlingen som tidigare.

**Om du av misstag har svält {Givet namn}**

Om du eller någon annan av misstag har råkat svälja {Givet namn}, skall du kontakta din läkare snarast.

**4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR**

Den vanligaste biverkningen vid användning av {Givet namn} är irritation eller obehag där krämen smorts in. Dessa biverkningar är som regel milda till måttliga, övergående och brukar främst uppträda i början av behandlingen.

**Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare):**

Övergående värme- och/eller brännande känsla på det ställe där man smort in krämen.

**Vanliga (förekommer hos fler än 1 av 100 men hos färre än 1 av 10 användare):**

Irritation, klåda och rodnad på den hudyta som man smort in. Hudinfektioner, t ex inflammation i hårsäckar (som kan ge små blåsor med var i).

**Mindre vanliga (förekommer hos fler än 1 av 1000 men hos färre än 1 av 100 användare):**

Hudinfektioner som svinkoppor (impetigo), herpes simplex (munsår), bältros (herpes zoster), herpes simplex dermatit (eczema herpeticum), mollusker (en virusinfektion på huden), vårtor och varbölder. Lokala hudreaktioner där krämen smorts in; utslag, smärtor, stickande känsla, lätt fjällning av huden, torrhet samt svullnad eller försämring av symtomen på eksem.

**Sällsynta (förekommer hos fler än 1 av 10000 men hos färre än 1 av 1000 användare):**

Ansiktsrodnad, utslag, brännande känsla, klåda eller svullnad kort tid efter alkoholintag. Allergiska hudreaktioner (t.ex. svullnad, klåda och rodnad).

Sällsynta fall av tumörsjukdomar som lymfkörtelcancer och hudcancer har rapporterats hos patienter som använt {Givet namn}. Ett orsakssamband kan emellertid varken bekräftas eller avfärdas utifrån de underlag som finns tillgängliga i nuläget.

Om du observerar en eller flera biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel tala om det för din läkare eller apotekspersonal.

**5. HUR {GIVET NAMN} SKA FÖRVARAS**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras vid högst 25°C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen.

Förvara tuben ordentligt stängd.

Används inte efter utgångsdatumet på kartongen och tuben.

Öppnad tub skall användas inom 12 månader. Det kan vara bra att anteckna datumet när tuben öppnas på den tomma platsen på kartongen.

## 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Om du har ytterligare frågor om {Givet namn}, kan du kontakta din läkare eller apoteket.

Datum för senaste ändring:

{Givet namn} kräm:

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen i {Givet namn} kräm är pimekrolimus.

Övriga innehållsämnen i {Givet namn} är: Medellångkedjiga triglycerider, oleylalkohol, propylenglykol, stearylalkohol, cetylalkohol, mono- och diglycerider, natriumcetostearylsulfat, bensylalkohol, vattenfri citronsyra, natriumhydroxid, renat vatten.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

<[Kompletteras nationellt]>

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

<[Kompletteras nationellt]>

### **<Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:>**

<{namn på medlems stat}> <{läkemedlets namn}>

<{namn på medlems stat}> <{läkemedlets namn}>

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]>

**Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}**



**BILAGA IV**  
**VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Nationella behöriga myndigheter, samordnade av referensmedlemsstaten, ska se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännande för försäljning:

### **1. Kommunikationsplan**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska genomföra en omfattande, ej säljfrämjande, kommunikationsplan utformad för att nå såväl förskrivare som patienter för att framhäva korrekt användning av pimecrolimus i enlighet med godkänd indikation, för att ge vägledning om när administrering av krämen ska börja och sluta i förhållande till sjukdomens omfattning, samt för att ytterligare motverka användning utanför godkänd indikation (med hänsyn till åldersgrupper och icke godkända högriskgrupper).

Som en del av riskhanteringsplanen ska innehavarna av godkännande för försäljning lämna de slutliga kopiorna på utbildningsmaterialet för förskrivare och patienter till referensmedlemsstaten (RMS) före distribution.

Ett ”Bäste doktor”-brev ska skickas till relevanta läkare den 3 april 2006.

### **2. Lymfomstudie**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska göra om lymfomstudien under 2009 och rapportera resultaten till RMS.

### **3. Registerstudie (C2311)**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska var 6:e månad lämna in uppdateringar till RMS av den 10-åriga prospektiva kohortbaserade observationstudien för utvärdering av risken för systemisk cancer hos pediatrika patienter.

### **4. Studie C2308**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska tillhandahålla en förnyad analys av data från denna fall-kontrollstudie för utvärdering av icke-melanom hudcancer. Tidsgränserna beror på omfattningen av den nya analysen, vilken kommer att klargöras med RMS.

### **5. Farmakologiska/mekanistiska studier**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska rapportera resultaten från alla planerade mekanistiska studier som en del av riskhanteringsplanen. När dessa resultat granskats ska nödvändigheten av ytterligare studier på nytt diskuteras med RMS:

### **6. Oberoende DSMB**

Innehavarna av godkännande för försäljning kommer att tillsätta en oberoende nämnd för övervakning av datasäkerhet (DSMB) för att utvärdera säkerheten hos pimecrolimus var 6:e månad baserad på all tillgänglig säkerhetsinformation från kliniska prövningar, farmakoepidemiologi och övervakningsdata efter beviljandet av godkännande för försäljning. DSMB kommer att vara sammansatt av oberoende läkare med expertkunskaper inom dermatologi, pediatrik, immunologi, epidemiologi och onkologi. Nämnden kommer att träffas två gånger om året och granska alla data från kliniska prövningar, farmakoepidemiologi och säkerhet efter beviljandet av godkännande för försäljning som erhållits med pimecrolimus. DSMB kommer att ge ut en expertrapport var 6:e månad vilken kommer att delges alla nationella behöriga myndigheter inom EU och bifogas de periodiska säkerhetsrapporterna. Den första rapporten kommer att tillhandahållas 2007 och detta krav kommer regelbundet att omprövas.

## **7. Patientens HIV-status, HTLV-1 för T-cellslymfom och EVB-status för B-cellslymfom**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska, om det finns tillgängligt, tillhandahålla immunstatus och serologiska data vid rapportering av individuella tumörer till tillsynsmyndigheter och i de regelbundna periodiska säkerhetsrapporterna.

## **8. Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska fortsätta inlämningen av periodiska säkerhetsrapporter var 6:e månad. Dessa kommer regelbundet att utvärderas på nytt.

Fallen av tumörer och herpes zoster ska hållas under uppsikt och regelbundna uppdateringar ska tillhandahållas i den periodiska säkerhetsrapporten.

## **9. Riskhanteringsplan**

I enlighet med ”Guideline on risk management systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005)” ska innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahålla en fullständig riskhanteringsplan till RMS.

## **10. Användning av pimecrolimus i EU jämfört med i USA**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska förklara de märkbara skillnaderna i användningen av pimecrolimus i USA jämfört med i EU.

## **11. Mätning av användning utanför godkänd indikation hos patienter utan AD**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska mäta användningen av Elidel hos patienter utan AD och rapportera fynden på årsbasis. Detta ska omfatta alla åldersgrupper inklusive dem som är <2 år.

## **12. Mätning av användning utanför godkänd indikation till patienter med AD och vilka är yngre än 2 år**

Innehavarna av godkännande för försäljning ska mäta användningen av pimecrolimus utanför godkänd indikation hos patienter som är yngre än 2 år.