

Rezumatul planului de management al riscului pentru Elidel (pimecrolimus cremă 1%)

Acesta este rezumatul planului de management al riscului (PMR) pentru Elidel. PMR detaliază riscurile importante pentru Elidel (pimecrolimus cremă 1%), cum pot fi reduse la minimum aceste riscuri, și cum vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile (informații lipsă) pentru medicamentul Elidel. >.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) Elidel și prospectul acestuia oferă profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților informații esențiale cu privire la modul în care trebuie utilizat Elidel.

Noi probleme importante de siguranță sau modificări ale celor actuale vor fi incluse în actualizările PMR pentru medicamentul Elidel.

I. Medicamentul și pentru ce se utilizează

Elidel este autorizat pentru tratamentul pacienților cu vârste ≥ 3 luni cu dermatită atopică (AD) ușoară sau moderată în

care tratamentul cu TCS fie nu este indicat, fie nu este posibil, de exemplu:

- Intoleranță la TCS
- Lipsa de efect a TCS
- Utilizarea pe față și gât, unde tratamentul intermitent prelungit cu TCS poate fi inadecvat.

Conține pimecrolimus ca substanță activă și este furnizat sub formă de cremă 1% pentru aplicare dermică.

II. Riscuri asociate medicamentului și activități pentru reducerea la minimum sau caracterizarea suplimentară a riscurilor

Riscurile importante ale medicamentului Elidel, împreună cu măsurile de reducere la minimum a acestor riscuri și studiile propuse pentru a afla cât mai multe informații despre riscurile medicamentului Elidel sunt prezentate mai jos.

Măsurile de reducere la minimum a riscurilor identificate pentru medicamente pot fi:

- Informații specifice, cum ar fi atenționări, precauții și recomandări privind utilizarea corectă, din prospect și RCP adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Recomandări importante privind ambalajul medicamentului;
- Dimensiunea autorizată a ambalajului – cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure utilizarea corectă a medicamentului;
- Statutul legal al medicamentului – modul în care un medicament este eliberat către pacient (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la reducerea la minimum a riscurilor asociate acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie măsuri *de rutină de reducere la minimum a riscurilor*.

În plus față de aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate continuu și analizate în mod regulat, inclusiv evaluarea rapoartele periodice referitoare la siguranța (RPAS) – astfel încât să poată fi luate măsuri imediate, după caz. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

II.A Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă

Riscurile importante ale medicamentului Elidel sunt riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a investiga în continuare sau pentru a reduce la minimum riscul, astfel încât medicamentul să poată fi administrat în condiții de siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile identificate sunt probleme de siguranță pentru care există suficiente dovezi ale unei legături cu utilizarea medicamentului Elidel. Riscurile potențiale sunt probleme de siguranță pentru care este posibilă asocierea cu utilizarea acestui medicament pe baza datelor disponibile, dar această asociere nu a fost încă stabilită și necesită o evaluare suplimentară. Informațiile lipsă se referă la informații privind siguranța medicamentului care lipsesc în prezent și care trebuie colectate (de exemplu, cu privire la utilizarea pe termen lung a medicamentului);

Lista riscurilor importante și a informațiilor lipsă	
Riscuri importante identificate	Utilizarea în afara indicației aprobate pentru alte indicații decât AD
Riscuri importante potențiale	1. Tumori maligne cutanate 2. Limfom (imunosupresie sistemică) 3. Alte tumori maligne (non-linfom , non-cutanate)
Informații lipsă	Niciuna

II.B Rezumatul riscurilor importante

Risc important identificat: Utilizarea în afara indicației aprobate în alte indicații decât AD	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Pe baza datelor derivate din numeroase surse, cum ar fi rezultatele non-clinice confirmate de datele clinice, studiile clinice, studiile epidemiologice și sursele de date spontane, inclusiv literatura publicată, și având în vedere rezultatele clinice nedorite posibile asociate, această problemă de siguranță a fost clasificată ca un risc important potențial.
Factori de risc și grupuri de risc	Necunoscute
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor - RCP secțiunea 4.1 - PIL secțiunea 1 și 2 Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor Niciuna
Activități suplimentare de farmacovigilență	Activități suplimentare de farmacovigilență: Monitorizarea utilizării în afara indicației aprobate a pimecrolimusului pentru alte indicații decât AD în viitoarele PMR.

Risc important potențial: Tumori maligne cutanate	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Pe baza datelor derivate din numeroase surse, cum ar fi rezultatele non-clinice confirmate de datele clinice, studiile clinice, studiile epidemiologice și sursele de

Risc important potențial: Tumori maligne cutanate	
	date spontane, inclusiv literatura publicată, și având în vedere rezultatele clinice nedorite posibile asociate, această problemă de siguranță a fost clasificată ca un risc important potențial.
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienți imunocompromiși, pacienții cu infecții cutanate virale acute, pacienții cu sindrom Netherton, pacienții cu inflamații sau leziuni severe ale pielii (de ex., eritrodermie), pacienții cu leziuni cutanate potențial maligne sau premaligne.
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor - RCP secțiunea 4.4 și 4.8 - PIL secțiunile 2 și 4 Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor Niciuna
Activități suplimentare de farmacovigilență	Activități suplimentare de farmacovigilență: Evaluarea tuturor datelor privind siguranța disponibile în cadrul ședințelor DSMB organizate de partenerul Bausch pentru PEER (studiul nonintervențional ASM981C2311 sponsorizat de partener).

Risc important potențial: Limfom (Imunosupresie sistemică)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	<p>Pe baza datelor derivate din numeroase surse, cum ar fi rezultatele non-clinice confirmate de date clinice, studii clinice, studii epidemiologice și surse de date spontane, inclusiv literatura publicată, și având în vedere rezultatele clinice nedorite posibile asociate și procesele verbale ale ședințelor DSMB Global, această problemă de siguranță a fost clasificată ca un risc important potențial.</p> <p>Deși studiile la animale au arătat dovezi de carcinogenitate (limfom) după aplicarea orală a inhibitorilor de calcineurină, nu există nicio dovadă de imunosupresie sistemică la om atunci când acești agenți sunt utilizați topic (Spergel & Leung, 2006).</p> <p>Deși nivelurile de pimecrolimus în sânge după aplicarea topică a formulării de cremă 1% sunt foarte scăzute (maximum 2,6 ng/ml în programul de înregistrare), un risc potențial de imunosupresie sistemică și tumori maligne nu poate fi exclus, pe baza mecanismului de acțiune al medicamentului in vitro și a experienței cu această clasă de medicamente (TCI) atunci când este utilizat sistemic la pacienți cu transplant. În consecință,</p>

Risc important potențial: Limfom (Imunosupresie sistemică)	
	<p>riscul de limfom (în special de limfom cu celule B cu virus Epstein-Barr pozitiv asociat cu imunosupresie) este monitorizat atent în cadrul supravegherii post-autorizare. Cu toate acestea, cel mai important este faptul că o reevaluare a studiului toxicității după administrarea orală la maimuță (0370001) și reevaluarea expunerii splinei și ganglionilor limfatici (DMPK R1000544) au arătat că ar putea fi stabilită o marjă de siguranță pentru om: o marjă de siguranță de 33 de ori expunerea sistemică, aceasta fiind substanțială. În concluzie, administrarea topică de pimecrolimus cremă 1% nu produce niveluri crescute de pimecrolimus în sistemul limfatic de drenare local sau în alte țesuturi țintă potențiale. Expunerea țesuturilor după administrarea dermică este fundamental diferită de cea din tratamentul oral cu doze mari. Ca urmare, riscul potențial de limfom în aplicarea topică de pimecrolimus cremă 1% trebuie clasificat ca mult mai mic decât s-a crezut atunci când a fost creat primul PMR (în 2006, de către Novartis). Această concluzie este sprijinită de rezultatele studiilor epidemiologice în care administrarea topică de pimecrolimus nu este asociată cu un risc crescut de limfom la pacienții cu AD (Arellano et al., 2007; Arana et al., 2010). De fapt, studiile epidemiologice indică un risc crescut de limfom în asociere cu AD în sine, în special cu AD severă (Arana et al., 2010; Vajdic et al., 2009).</p>
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienții care sunt imunocompromiși (de ex., cu SIDA) sau au leziuni cutanate premaligne (de ex., limfom cutanat cu celule T).
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	<p>Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP secțiunea 4.4 și 4.8 - PIL secțiunile 2 și 4 <p>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor</p> <p>Niciuna</p>
Activități suplimentare de farmacovigilență	<p>Activități suplimentare de farmacovigilență:</p> <p>Evaluarea tuturor datelor privind siguranța disponibile în cadrul ședințelor DSMB organizate de partenerul Bausch pentru PEER (studiul nonintervențional ASM981C2311 sponsorizat de partener).</p>

Risc important potențial: Alte tumori maligne cutanate (non-linfom , non-cutanate)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Pe baza datelor derivate din numeroase surse, cum ar fi rezultatele non-clinice confirmate de date clinice, studii clinice, studii epidemiologice și surse de date spontane, inclusiv literatura publicată, și având în vedere

Risc important potențial: Alte tumori maligne cutanate (non-limfom , non-cutanate)	
	<p>rezultatele clinice nedorite posibile asociate și procesele verbale ale ședințelor DSMB Global, această problemă de siguranță a fost clasificată ca un risc important potențial.</p> <p>Cel mai important este faptul că o reevaluare a studiului toxicității după administrarea orală la maimuță (0370001) și reevaluarea expunerii splinei și ganglionilor limfatici (DMPK R1000544) au arătat că ar putea fi stabilită o marjă de siguranță pentru om: o marjă de siguranță de 33 de ori expunerea sistemică, aceasta fiind substanțială. În concluzie, administrarea topică de pimecrolimus cremă 1% nu produce niveluri crescute de pimecrolimus în sistemul limfatic de drenare local sau în alte țesuturi țintă potențiale. Expunerea țesuturilor după administrarea dermică este fundamental diferit de cea din tratamentul oral cu doze mari. Ca urmare, riscul potențial de tumori maligne după aplicarea topică de pimecrolimus cremă 1% trebuie clasificat ca mult mai mic decât s-a crezut atunci când a fost creat primul PMR (în 2006, de Novartis)</p>
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienți imunocompromiși
Măsuri de reducere la minimum a riscurilor	<p>Măsuri de rutină de reducere la minimum a riscurilor</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCP secțiunea 4.4 și 4.8 - PIL secțiunile 2 și 4 <p>Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor</p> <p>Niciuna</p>
Activități suplimentare de farmacovigilență	<p>Activități suplimentare de farmacovigilență:</p> <p>Evaluarea tuturor datelor privind siguranța disponibile în cadrul ședințelor DSMB organizate de partenerul Bausch pentru PEER (studiul nonintervențional ASM981C2311 sponsorizat de partener).</p>

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1 Studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață

Următorul studiu reprezintă o condiție a autorizației de punere pe piață pentru partenerul de afaceri Bausch Health:

Un registru observațional prospectiv pe o perioadă de 10 ani al subiecților pediatrici cu vârste între 2 și 17 ani (la înrolare) cu dermatită atopică (AD) care au utilizat Elidel pentru tratamentul AD - Registrul electiv al eczemelor pediatrice [PEER], codul studiului: ASM981C2311)

Scopul studiului: investigarea pe termen lung a riscului de tumori maligne al subiecților pediatrici cu dermatită atopică tratați cu pimecrolimus.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu au fost solicitate studii pentru Elidel în regiunea SSE și Regatul Unit.