ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elidel 10 mg/g κρέμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 g κρέμας περιέχει 10 mg πιμεκρόλιμους.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κρέμα.

Λευκωπή και ομοιογενής.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ήπια ή μέτριας βαρύτητας ατοπική δερματίτιδα όπου η θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή είτε δεν συνιστάται είτε δεν είναι δυνατή. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει:

- Δυσανεξία στα τοπικά κορτικοστεροειδή.
- Έλλειψη αποτελέσματος των τοπικών κορτικοστεροειδών.
- Χρήση στο πρόσωπο και στο λαιμό όπου η παρατεταμένη διαλείπουσα θεραπεία με τοπικά κορτικοστεροειδή ενδεχομένως να είναι ακατάλληλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Η θεραπεία με το Elidel θα πρέπει να αρχίζει από γιατρούς με εμπειρία στην διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.

Το Elidel μπορεί να χρησιμοποιηθεί βραχύχρονα για την αντιμετώπιση των σημείων και συμπτωμάτων του ατοπικού εκζέματος και διαλειπόντως μακρόχρονα για την πρόληψη των εξάρσεων.

Η θεραπεία με το Elidel πρέπει να αρχίζει με την πρώτη εμφάνιση των σημείων και συμπτωμάτων της ατοπικής δερματίτιδας. Το Elidel θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο στις προσβεβλημένες με ατοπική δερματίτιδα περιοχές. Το Elidel πρέπει να χρησιμοποιείται για όσο το δυνατόν βραχεία περίοδο κατά την διάρκεια της έξαρσης της νόσου. Οι ασθενείς ή τα άτομα που τους φροντίζουν πρέπει να σταματούν την χρήση του Elidel όταν τα σημεία και τα συμπτώματα υποχωρούν. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι διαλείπουσα, βραχύχρονη και όχι συνεχόμενη. Το Elidel πρέπει να εφαρμόζεται σε λεπτό στρώμα στις προσβεβλημένες περιοχές δύο φορές ημερησίως.

Δεδομένα κλινικών μελετών υποστηρίζουν τη διαλείπουσα θεραπεία με Elidel μέχρι 12 μήνες.

Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 6 εβδομάδες, ή σε περίπτωση επιδείνωσης της νόσου, το Elidel θα πρέπει να διακόπτεται. Η διάγνωση της ατοπικής δερματίτιδας πρέπει να αξιολογείται εκ νέου και να εξετάζονται επιπρόσθετες θεραπευτικές επιλογές.

Ενήλικες

Απλώστε ένα λεπτό στρώμα Elidel στην πάσχουσα περιοχή του δέρματος δύο φορές την ημέρα και αλείψτε το απαλά μέχρι να απορροφηθεί εντελώς. Κάθε πάσχουσα περιοχή του δέρματος θα πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία με Elidel μέχρι να καθαρίσει από τις βλάβες και στη συνέχεια η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Το Elidel μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλες τις δερματικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της κεφαλής και του προσώπου, του τραχήλου καθώς και παρατριμματικών περιοχών, με εξαίρεση τους βλεννογόνους. Το Elidel δεν πρέπει να εφαρμόζεται κάτω από επιδέσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της ατοπικής δερματίτιδας (εκζέματος), η θεραπεία με Elidel θα πρέπει να αρχίζει μόλις πρωτοεμφανιστούν τα σημεία και τα συμπτώματα της ατοπικής δερματίτιδας ώστε να προληφθούν οι εξάρσεις της νόσου. Το Elidel θα πρέπει να χρησιμοποιείται δύο φορές την ημέρα. Μαλακτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν αμέσως μετά τη χρήση του Elidel.

Παιδιατρικοί ασθενείς
Η χρήση του Elidel σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν συνιστάται μέχρι να υπάρξουν νεώτερα δεδομένα.
Για τα παιδιά (2-11 ετών) και τους εφήβους (12-17 ετών) η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης είναι ίδια όπως και για τους ενήλικες.

Ηλικιωμένοι ασθενείς
Η ατοπική δερματίτιδα (έκζεμα) παρατηρείται σπάνια σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι κλινικές μελέτες του Elidel δεν περιέλαβαν επαρκή αριθμό ατόμων αυτής της ομάδας ηλικίας για να καθοριστεί αν ανταποκρίνονται διαφορετικά από ότι οι νεώτεροι ασθενείς.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο πιμεκρόλιμους, σε άλλες μακρολακτάμες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Elidel κρέμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς με θεραπεία η οποία προκαλεί ανοσοκαταστολή.

Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην τοπική ανοσολογική ανταπόκριση του δέρματος και τη συχνότητα εμφάνισης δερματικών κακοηθειών είναι άγνωστα. Το Elidel δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε δυνητικά κακοήθεις ή προκαρκινωματώδεις δερματικές βλάβες.

Το Elidel δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιοχές που έχουν προσβληθεί από οξείες δερματικές ιογενείς λοιμώξεις (απλός έρπης, ανεμευλογιά).

Το Elidel δεν έχει αξιολογηθεί για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας με κλινικά έκδηλη λοίμωξη. Οι κλινικά έκδηλες λοιμώξεις στις περιοχές θεραπείας θα πρέπει να ιαθούν πλήρως πριν από την έναρξη της θεραπείας με Elidel.

Αν και οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση για επιφανειακές δερματικές λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένου του ερπητικού εκζέματος (εξάνθημα Kaposi προσομοιάζον της ανεμευλογιάς), η θεραπεία με Elidel μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από τον ιό του απλού δερματικού έρπη, ή ερπητικό έκζεμα (εκδηλούμενο ως ταχεία επέκταση των φυσαλιδωδών και διαβρωτικών βλαβών). Σε παρουσία δερματικής λοίμωξης από απλό έρπη, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με Elidel στην περιοχή της λοίμωξης έως ότου θεραπευτεί η ιογενής λοίμωξη.

Οι ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο δερματικών βακτηριακών λοιμώξεων (μολυσματικό κηρίο) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Elidel.

Η χρήση του Elidel μπορεί να προκαλέσει ήπιες και παροδικές αντιδράσεις στο σημείο της εφαρμογής, όπως αίσθημα θερμότητας ή/και αίσθημα καύσου. Εάν η αντίδραση στο σημείο εφαρμογής είναι σοβαρή, τότε πρέπει να αξιολογηθεί εκ νέου η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας.

Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε η κρέμα να μην έρθει σε επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Αν κατά λάθος εφαρμοστεί σε αυτές τις περιοχές, η κρέμα θα πρέπει να σκουπιστεί και να καθαριστεί σε βάθος ή να ξεπλυθεί με νερό.

Οι γιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς για τη λήψη κατάλληλων αντηλιακών μέτρων όπως ελαχιστοποίηση του χρόνου έκθεσης στον ήλιο, χρήση αντηλιακών προϊόντων και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλα ρούχα (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Elidel περιέχει κητυλική αλκοόλη και στεατυλική αλκοόλη, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Το Elidel περιέχει επίσης προπυλενογλυκόλη, το οποίο μπορεί να προκαλέσει δερματικό ερεθισμό.

Το Elidel περιέχει ως δραστικό συστατικό το πιμεκρόλιμους, έναν αναστολέα της καλσινευρίνης. Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκαταστολή μετά από τη συστηματική χορήγηση αναστολέων της καλσινευρίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και δερματικών κοκοηθειών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος και καρκίνων του δέρματος σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν κρέμα πιμεκρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8). Ωστόσο, ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που αντιμετωπίστηκαν με το Elidel δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά συστηματικά επίπεδα πιμεκρόλιμους.

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν 14/1.544 (0,9%) περιπτώσεις λεμφαδενοπάθειας όταν χρησιμοποιήθηκε η κρέμα Elidel 10 mg/g. Αυτές οι περιπτώσεις λεμφαδενοπάθειας συνήθως σχετίζονται με λοιμώξεις και παρατηρήθηκε υποχώρηση με κατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά. Η πλειονότητα από αυτές τις 14 περιπτώσεις, ή είχαν ξεκάθαρη αιτιολογία ή διαπιστώθηκε η υποχώρηση τους. Σε ασθενείς που λαμβάνουν την κρέμα Elidel 10 mg/g και αναπτύσσουν λεμφαδενοπάθεια θα πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας τους. Επί απουσίας ξεκάθαρης αιτιολογίας για την λεμφαδενοπάθεια, ή επί παρουσίας οξείας λοιμώδους μονοπυρήνωσης, θα πρέπει να διακόπεται η κρέμα Elidel 10 mg/g. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν λεμφαδενοπάθεια θα πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι η λεμφαδενοπάθεια υποχωρεί.

<u>Πληθυσμοί με δυνητικά μεγαλύτερο κίνδυνο συστηματικής έκθεσης</u>
Το Elidel δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο του Netherton**.** Λόγω της πιθανότητας αυξημένης συστηματικής απορρόφησης του πιμεκρόλιμους, το Elidel δεν συνιστάται σε ασθενείς με σύνδρομο του Netherton.

Καθώς η ασφάλεια του Elidel σε ασθενείς με ερυθροδερμία δεν έχει τεκμηριωθεί, η χρήση του προϊόντος σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δεν μπορεί να συστηθεί.

Η χρήση του Elidel κάτω από επιδέσεις δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς. Η χρήση επιδεσμικών υλικών δεν συνιστάται.

Σε ασθενείς με σοβαρή φλεγμονή και/ή βλάβη στο δέρμα, οι συστηματικές συγκεντρώσεις μπορεί να είναι υψηλότερες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις του Elidel με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά. Το πιμεκρόλιμους μεταβολίζεται αποκλειστικά από το CYP 450 3A4. Με βάση την

ελαχίστου βαθμού απορρόφηση, αλληλεπιδράσεις του Elidel με φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται συστηματικά είναι απίθανο να εμφανιστούν (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα παρόντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το Elidel μπορεί να χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με αντιβιοτικά, αντιϊσταμινικά και κορτικοστεροειδή (από του στόματος/ρινικά/εισπνεόμενα).

Με βάση τον ελάχιστο βαθμό της απορρόφησης, είναι απίθανο να εμφανιστεί συστηματική αλληλεπίδραση με εμβολιασμό. Όμως, αυτή η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο, συνιστάται οι εμβολιασμοί να γίνονται κατά τη διάρκεια των ελεύθερων θεραπείας μεσοδιαστημάτων.

Εφαρμογή πιμεκρόλιμους σε σημεία εμβολιασμού, εφόσον εξακολουθούν να υπάρχουν τοπικές αντιδράσεις, δεν έχει μελετηθεί και επομένως δεν συνιστάται.

Δεν υπάρχει εμπειρία με ταυτόχρονη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών χορηγούμενων για ατοπικό έκζεμα όπως UVB, UVA, PUVA, αζαθιοπρίνη και κυκλοσπορίνη Α.

Το Elidel δεν έχει δυναμικό φωτοκαρκινογένεσης στα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Όμως, λόγω του ότι είναι άγνωστη η σχέση στον άνθρωπο, εκτεταμένη έκθεση του δέρματος σε υπεριώδη ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένου του φωτός από λυχνίες τεχνητού μαυρίσματος ή θεραπεία με PUVA, UVA ή UVB θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Elidel.

Σπάνιες περιπτώσεις ερυθρότητας, εξανθήματος, καψίματος, κνησμού ή πρηξίματος έχουν παρατηρηθεί λίγο μετά την κατανάλωση αλκοόλ σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κρέμα πιμεκρόλιμους (βλ. παράγραφο 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Elidel σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με χρήση της δερματικής εφαρμογής δεν υποδηλώνουν άμεση ή έμμεση δυσμενή επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Μελέτες σε ζώα μετά από του στόματος χρήση έχουν δείξει τοξική επίδραση στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Με βάση τον ελάχιστο βαθμό απορρόφησης του πιμεκρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή του Elidel (βλ. παράγραφο 5.2), ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους θεωρείται περιορισμένος. Ωστόσο, το Elidel δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γαλουχία
Μελέτες της απέκκρισης στο γάλα σε ζώα μετά την τοπική εφαρμογή δεν έχουν διεξαχθεί και δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Elidel σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεν είναι γνωστό αν το πιμεκρόλιμους απεκκρίνεται στο γάλα μετά από τοπική εφαρμογή.

Ωστόσο, με βάση την ελαχίστου βαθμού απορρόφηση του πιμεκρόλιμους μετά από τοπική εφαρμογή του Elidel, (βλ. παράγραφο 5.2), ο δυνητικός κίνδυνος στους ανθρώπους θεωρείται περιορισμένος. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Elidel χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν.

Οι γυναίκες που θηλάζουν μπορούν να χρησιμοποιήσουν το Elidel αλλά δε θα πρέπει να εφαρμόζουν το Elidel στους μαστούς για να αποφύγουν την ακούσια από του στόματος λήψη από το νεογέννητο.

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του πιμεκρόλιμους στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Elidel δεν έχει καμιά γνωστή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής, που αναφέρθηκαν από περίπου το 19% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με το Elidel και από το 16% των ασθενών των ομάδων ελέγχου. Οι αντιδράσεις αυτές γενικά εμφανίστηκαν πρώιμα μετά την έναρξη της θεραπείας, ήταν ήπιες/μέτριας βαρύτητας και είχαν μικρή διάρκεια.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥1/1.000, < 1/100), σπάνιες (≥1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Όχι συχνές	Μολυσματική τέρμινθος
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών μορφών
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Σπάνιες	Δυσανεξία στο αλκοόλ (στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζεται ερυθρότητα, εξάνθημα, κάψιμο, κνησμός ή οίδημα αμέσως μετά την κατανάλωση αλκοόλ)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Λοιμώξεις του δέρματος (θυλακίτιδες)
Όχι συχνές	Δοθιήνας, μολυσματικό κηρίο, απλός έρπης, έρπης ζωστήρας, δερματίτιδα από τον ιό του απλού έρπητα (ερπητικό έκζεμα), δερματικό θήλωμα και επιδείνωση της κατάστασης
Σπάνιες	Αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα), διαταραχή του χρωματισμού του δέρματος (π.χ. υπόχρωση, υπέρχρωση)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές	Κάψιμο στο σημείο εφαρμογής
Συχνές	Αντιδράσεις στο σημείο εφαρμογής (ερεθισμός, κνησμός και ερύθημα)
Όχι συχνές	Διαταραχές στο σημείο εφαρμογής (εξάνθημα, πόνος, παραισθησία, απολέπιση, ξηρότητα, οίδημα)

Κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου: Σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν την κρέμα πιμεκρόλιμους έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος και καρκίνων του δέρματος (βλ. Παράγραφο 4.4).

Περιπτώσεις λεμφαδενοπάθειας έχουν αναφερθεί σε χρήση μετά την κυκλοφορία και σε κλινικές δοκιμές, ωστόσο η αιτιολογική σχέση με τη θεραπεία Elidel δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία για υπερδοσολογία με το Elidel.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Άλλα δερματολογικά σκευάσματα. Ουσίες για δερματίτιδα, εξαιρουμένων των κορτικοστεροειδών. Κωδικός ATC: D11AH02

Μηχανισμός δράσης
Το πιμεκρόλιμους είναι ένα λιπόφιλο αντιφλεγμονώδες παράγωγο του ασκομυκίνη μακρολακτάμη και εκλεκτικός κυτταρικός αναστολέας της παραγωγής και απελευθέρωσης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.

Το πιμεκρόλιμους δεσμεύεται με μεγάλη συγγένεια με τη μακροφυλίνη-12 και αναστέλλει την εξαρτώμενη από το ασβέστιο φωσφατάση καλσινευρίνη. Ως αποτέλεσμα, αποκλείει τη σύνθεση των φλεγμονωδών κυτοκινών από τα Τ κύτταρα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Το πιμεκρόλιμους παρουσιάζει υψηλή αντιφλεγμονώδη δράση σε πρότυπα δερματικών φλεγμονών σε ζώα μετά από τοπική και συστηματική εφαρμογή. Στο πρότυπο αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής χοίρου, το τοπικό πιμεκρόλιμους είναι το ίδιο δραστικό με τα ισχυρά κορτικοστεροειδή. Σε αντίθεση με τα κορτικοστεροειδή, το πιμεκρόλιμους δεν προκαλεί ατροφία στο δέρμα των χοίρων και δεν επηρεάζει τα κύτταρα Langerhans στο δέρμα των μυοειδών.

Το πιμεκρόλιμους δεν μειώνει την πρωτογενή ανοσιακή απάντηση ούτε επιδρά στους λεμφαδένες των μυοειδών με αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής. Το τοπικό πιμεκρόλιμους, διεισδύει παρόμοια στο δέρμα αλλά το διαπερνά πολύ λιγότερο από όσο τα κορτικοστεροειδή, υποδεικνύοντας ένα πολύ μικρό δυναμικό του πιμεκρόλιμους για συστηματική απορρόφηση.

Ως συμπέρασμα, το πιμεκρόλιμους έχει εκλεκτικό για το δέρμα φαρμακολογικό προφίλ διαφορετικό από τα κορτικοστεροειδή.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το προφίλ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Elidel έχει αξιολογηθεί σε περισσότερους από 2.000 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων βρεφών (≥3 μηνών), παιδιών, εφήβων και ενηλίκων που εισήχθησαν σε μελέτες φάσης II και III. Πάνω από 1.500 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν θεραπεία με το Elidel και πάνω από 500 έλαβαν θεραπεία ελέγχου δηλαδή είτε έκδοχο του Elidel και/ή τοπικά κορτικοστεροειδή.

Βραχυχρόνια (οξεία) θεραπεία:
Παιδιά και έφηβοι: Διενεργήθηκαν δυο μελέτες ελεγχόμενες με έκδοχο, διάρκειας 6 εβδομάδων, που συμπεριέλαβαν 403 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία δύο φορές την ημέρα με Elidel. Τα δεδομένα και από τις δύο μελέτες αναλύθηκαν μαζί.

Βρέφη: Μια παρόμοια μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων διενεργήθηκε με 186 ασθενείς ηλικίας 3-23 μηνών.

Σε αυτές τις τρεις μελέτες διάρκειας 6 εβδομάδων, τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ως προς τις βασικές παραμέτρους φαίνονται παρακάτω:

		Παιδιά και έφηβοι			Βρέφη		
Καταληκτικό σημείο	Κριτήρια	Elidel 1% (N=267)	Έκδοχο (N=136)	Τιμή-p	Elidel 1% (N=123)	Έκδοχο (N=63)	Τιμή-p
ΣΑΕ*:	Καθαρό ή σχεδόν καθαρό [1]	34,8%	18,4%	<0,001	54,5%	23,8%	<0,001
ΣΑΕ*	Βελτίωση [2]	59,9%	33%	Δεν μετρήθηκε	68%	40%	Δεν μετρήθηκε
Κνησμός:	Απών ή ήπιος	56,6%	33,8%	<0,001	72,4%	33,3%	<0,001
ΔΣΠΕ°:	Συνολικά (μέση % μεταβολή)[3]	-43,6	-0,7	<0,001	-61,8	+7,35	<0,001
ΔΣΠΕ°:	Κεφαλή/Τράχηλος (μέση % μεταβολή)[3]	-61,1	+0,6	<0,001	-74,0	+31,48	<0,001

* Συνολική Αξιολόγηση Ερευνητών
° Δείκτης Σοβαρότητας Περιοχής Εκζέματος (ΔΣΠΕ): μέση % μεταβολή στα κλινικά σημεία (ερύθημα, διήθηση, εκδορά, λειχηνοποίηση) και επιφάνεια του σώματος που εμπλέκεται
[1]: Τιμή-p με βάση τις δοκιμασίες CMH που διαστρωματώνονται κατά κέντρο
[2]: Βελτίωση= χαμηλότερη ΣΑΕ από ότι στην αρχική εκτίμηση
[3]: Τιμή-p βασιζόμενη στο μοντέλο ANCOVA των ΔΣΠΕ στα καταληκτικά σημεία της ημέρας 43, με το κέντρο και τη θεραπεία ως παράγοντες και την αρχική κατάσταση (Ημέρα 1) ΔΣΠΕ ως συμμεταβλητή,

Σημαντική βελτίωση του κνησμού παρατηρήθηκε μέσα στην πρώτη εβδομάδα θεραπείας στο 44% των παιδιών και των εφήβων καθώς και στο 70% των βρεφών.

Ενήλικες: Το Elidel ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από το 0.1% 17 βηταμεθαζόνη βαλεριανική σε μια βραχυχρόνια θεραπεία (3 εβδομάδων) σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα.

Μακροχρόνια θεραπεία
Διενεργήθηκαν δύο διπλές-τυφλές μελέτες μακροχρόνιας αντιμετώπισης της ατοπικής δερματίτιδας σε 713 παιδιά και εφήβους (2-17 ετών) και σε 251 βρέφη (3-23 μηνών). Το Elidel αξιολογήθηκε ως βασική θεραπεία.

Το Elidel χρησιμοποιήθηκε μόλις εμφανίστηκαν τα πρώτα σημεία κνησμού και ερυθρότητας για να προληφθεί η έξαρση ατοπικής δερματίτιδας. Μόνο σε περίπτωση εξάρσεων σοβαρής νόσου μη ελεγχόμενης από το Elidel, άρχισε θεραπεία με κορτικοστεροειδή μέσης ισχύος. Όταν άρχισε η θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την αντιμετώπιση των εξάρσεων, η θεραπεία με Elidel διακόπηκε. Η ομάδα ελέγχου έλαβε έκδοχο Elidel για να διατηρηθεί ο τυφλός σχεδιασμός.

Και οι δύο μελέτες έδειξαν μια σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης των εξάρσεων (p<0,001) υπέρ της θεραπείας με Elidel. Η θεραπεία με Elidel παρουσίασε καλύτερη αποτελεσματικότητα όσων αφορά στις δευτερεύουσες εκτιμήσεις (Δείκτης Σοβαρότητας Περιοχής Εκζέματος, Συνολική Αξιολόγηση Ερευνητών, αξιολόγηση συμμετέχοντος). Ο κνησμός ελέγχθηκε μέσα σε μία εβδομάδα αγωγής με Elidel. Περισσότεροι ασθενείς σε θεραπεία με Elidel συμπλήρωσαν 6 μήνες [(παιδιά (61% Elidel έναντι 34% θεραπεία ελέγχου), βρέφη (70% Elidel έναντι 33% θεραπεία ελέγχου)] και 12 μήνες χωρίς εξάρσεις [(παιδιά (51% Elidel έναντι 28% θεραπεία ελέγχου), βρέφη (57% Elidel έναντι 28% θεραπεία ελέγχου)].

Το Elidel είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της χρήσης των κορτικοστεροειδών: Περισσότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με Elidel δεν χρησιμοποίησαν κορτικοστεροειδή 12 μήνες [παιδιά(57% Elidel έναντι 32% θεραπεία ελέγχου), βρέφη (64% Elidel έναντι 35% θεραπεία ελέγχου)]. Η αποτελεσματικότητα του Elidel διατηρήθηκε με το χρόνο.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη παρόμοιου σχεδιασμού, διάρκειας 6-μηνών με παράλληλες ομάδες, ελέγχου με έκδοχο διενεργήθηκε σε 192 ενήλικες με μέσης βαρύτητας έως σοβαρή ατοπική δερματίτιδα. Τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκε επί 14,2 ± 24,2 % ημέρες σε περίοδο θεραπείας 24-εβδομάδων στην ομάδα του Elidel και επί 37,2 ± 34,6% ημέρες στην ομάδα ελέγχου (p<0,001). Συνολικά το 50,0% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με κρέμα Elidel δεν παρουσίασαν καμιά έξαρση συγκριτικά με το 24,0% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου.

Σε ενήλικες με μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας ατοπική δερματίτιδα διεξήχθει μια διπλή-τυφλή μελέτη ενός έτους για να συγκρίνει το Elidel με την κρέμα τριαμσινολόνης ακετονίδιο 0,1% (για τον κορμό και τα άκρα) συν την κρέμα υδροκορτιζόνης οξεικής 1% (για το πρόσωπο, τον τράχηλο και παρατριμματικές περιοχές). Τόσο το Elidel όσο και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περιορισμούς. Οι μισοί από τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν τοπικά κορτικοστεροειδή για περισσότερο από το 95% των ημερών της μελέτης. Το Elidel στη μακροχρόνια θεραπεία (52 εβδομάδων) σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρής βαρύτητας ατοπική δερματίτιδα ήταν λιγότερο αποτελεσματικό από την κρέμα τραμσινολόνης ακετονίδιο 0,1% (για τον κορμό και τα άκρα) και την κρέμα υδροκορτιζόνης οξεικής 1% (για το πρόσωπο, τον τράχηλο και παρατριμματικές περιοχές).

Οι μακροχρόνιες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες είχαν διάρκεια 1 χρόνο. Υπάρχουν κλινικά δεδομένα για διάστημα μέχρι 24 μηνών για παιδιατρικούς ασθενείς.

Δεν έχει μελετηθεί η συχνότητα της εφαρμογής για περισσότερο από δύο φορές ημερησίως.

Ειδικές μελέτες
Οι μελέτες ανοχής έδειξαν ότι το Elidel δεν έχει παρουσιάσει δυναμικό ευαισθητοποίησης εξ επαφής, φωτοτοξικότητας ή φωτοευαισθητοποίησης, και δεν έδειξαν κανένα αθροιστικό ερεθισμό.

Η δράση του Elidel στην πρόκληση ατροφίας στον άνθρωπο μελετήθηκε σε σύγκριση με τα μέσης και υψηλής ισχύος τοπικά στεροειδή (κρέμα 17 βηταμεθαζόνης βαλεριανικής, κρέμα 0,1% τριαμσινολόνης ακετονίδιο) και με το έκδοχο σε δεκαέξι υγιείς εθελοντές που έλαβαν θεραπεία για 4 εβδομάδες. Και τα δύο τοπικά κορτικοστεροειδή προκάλεσαν σημαντική μείωση του πάχους του δέρματος που μετρήθηκε με ηχογραφία, σε σύγκριση με το Elidel και το έκδοχο τα οποία δεν προκάλεσαν μείωση του πάχους του δέρματος.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα αποτελέσματα από σχετικές μελέτες σε βρέφη, παιδιά και εφήβους αναφέρονται ανωτέρω στην παράγραφο 5.2.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεδομένα στα ζώα
Η βιοδιαθεσιμότητα του πιμεκρόλιμους στα χοιρίδια με χορήγηση μιας δερματικής δόσης (εφαρμοζόμενη για 22 ώρες κάτω από ημι-επίδεση) ήταν 0.03%. Η ποσότητα του σχετιζόμενου με τη δραστική ουσία συστατικού στο δέρμα της περιοχής εφαρμογής (σχεδόν αποκλειστικά αναλλοίωτο πιμεκρόλιμους) παρέμεινε πρακτικά σταθερή για 10 ημέρες.

Δεδομένα στον άνθρωπο

Απορρόφηση στους ενήλικες
Η συστηματική έκθεση στο πιμεκρόλιμους ερευνήθηκε σε 12 ενήλικες με ατοπική δερματίτιδα οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με το Elidel δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες. Η προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (Body Surface Area BSA) κυμαινόταν από 15-59%. Το 77,5% των συγκεντρώσεων πιμεκρόλιμους στο αίμα ήταν κάτω από 0,5 ng/ml και το 99,8% του συνόλου των δειγμάτων ήταν κάτω από 1 ng/ml. Η μέγιστη συγκέντρωση πιμεκρόλιμους στο αίμα ήταν 1,4 ng/ml σε έναν ασθενή.

Σε 40 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μέχρι και 1 χρόνο με το Elidel, έχοντας προσβεβλημένο το 14-62% της συνολικής επιφάνειας σώματος στην αρχή, το 98% των συγκεντρώσεων στο αίμα ήταν κάτω από 0,5 ng/ml. Μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ίση με 0,8 ng/ml μετρήθηκε σε μόνο 2 ασθενείς κατά την 6 εβδομάδα της θεραπείας. Δεν διαπιστώθηκε αύξηση της συγκέντρωσης στο αίμα με το χρόνο σε κανένα ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας 12 εβδομάδων. Σε 8 ενήλικες ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα στους οποίους τα επίπεδα της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) μπορούσαν να προσδιοριστούν, οι τιμές $AUC_{(0-12h)}$ κυμαίνονταν από 2,5 έως 11,4 ng h/ml.

Απορρόφηση στα παιδιά
Η συστηματική έκθεση στο πιμεκρόλιμους ερευνήθηκε σε 58 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 14 ετών. Η προσβεβλημένη επιφάνεια σώματος (BSA) κυμαινόταν από 10-92%. Τα παιδιά αυτά αντιμετωπίστηκαν με το Elidel δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες και πέντε από αυτά υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέχρι και 1 χρόνο σε βάση “αναλόγως των αναγκών”.

Οι συγκεντρώσεις του πιμεκρόλιμους στο αίμα παρέμειναν σταθερά χαμηλές ανεξάρτητα από την έκταση των αλλοιώσεων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία ή από τη διάρκεια της θεραπείας. Το εύρος τους ήταν παρόμοιο με αυτό που μετρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς. Περίπου το 60% των συγκεντρώσεων πιμεκρόλιμους στο αίμα ήταν κάτω από 0,5 ng/ml και το 97% όλων των δειγμάτων ήταν κάτω από 2 ng/ml. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα που μετρήθηκε σε δύο παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 8 μηνών και 14 ετών ήταν 2,0 ng/ml.

Στα βρέφη (ηλικίας 3 έως 23 μηνών), η υψηλότερη συγκέντρωση στο αίμα που μετρήθηκε σε έναν ασθενή ήταν 2,6 ng/ml. Στα 5 παιδιά που έλαβαν θεραπεία για 1 χρόνο, οι συγκεντρώσεις στο αίμα παρέμειναν σταθερά χαμηλές (η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ήταν 1,94 ng/ml σε 1 ασθενή). Δεν υπήρξε αύξηση στη συγκέντρωση στο αίμα με το χρόνο σε κανένα ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας 12 μηνών.

Σε 8 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-14 ετών, η $AUC_{(0-12h)}$ κυμαίνονταν από 5,4 έως 18,8 ng h/ml.Οι διακυμάνσεις του AUC που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με προσβολή περιοχής <40% της συνολικής επιφάνειας σώματος στην αρχή ήταν συγκρίσιμες με αυτές σε ασθενείς με προσβολή περιοχής ≥ 40% της συνολικής επιφάνειας σώματος.

Σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες η μέγιστη επιφάνεια σώματος που έχει θεραπευτεί ήταν 92% και μέχρι 100% στις μελέτες φάσης ΙΙΙ.

Κατανομή
Ως αποτέλεσμα της εκλεκτικής δράσης του στο δέρμα, μετά από τοπική εφαρμογή, τα επίπεδα πιμεκρόλιμους στο αίμα είναι πολύ χαμηλά. Ως εκ τούτου ο μεταβολισμός του πιμεκρόλιμους δεν μπορεί να προσδιοριστεί μετά από τοπική εφαρμογή.

In vitro μελέτες σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος έχουν δείξει ότι το 99,6% του πιμεκρόλιμους στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες. Το μεγαλύτερο μέρος του πιμεκρόλιμους στο πλάσμα είναι συνδεδεμένο με διαφορετικές λιποπρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός
Μετά από εφ'άπαξ από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένου πιμεκρόλιμους σε υγιή άτομα, το αναλλοίωτο πιμεκρόλιμους ήταν το κύριο σχετιζόμενο με τη δραστική ουσία συστατικό στο αίμα και υπήρχαν διάφοροι δευτερεύοντες μεταβολίτες μέτριας πολικότητας που φάνηκε να είναι προϊόντα 0-απομεθυλίωσης και οξυγόνωσης.
Δεν παρατηρήθηκε μεταβολισμός του πιμεκρόλιμους στο ανθρώπινο δέρμα *in vitro*.

Αποβολή
Η σχετιζόμενη με το δραστικό συστατικό ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κυρίως μέσω των κοπράνων (78,4%) και μόνο ένα μικρό ποσοστό (2,5%) ανιχνεύθηκε στα ούρα. Η συνολική μέση ανάκτηση ραδιενέργειας ήταν 80,9%. Η μητρική ουσία δεν ανιχνεύτηκε στα ούρα και λιγότερο από το 1% της ραδιενέργειας στα κόπρανα αντιστοιχούσε σε αναλλοίωτο πιμεκρόλιμους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανομένων δόσεων, αναπαραγωγικής τοξικότητας και καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγηση έδειξαν αποτελέσματα σε εκθέσεις αρκετά μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρούνται στον άνθρωπο που ήταν αμελητέας κλινικής σημασίας. Το πιμεκρόλιμους δεν είχε γονοτοξικό, αντιγονικό, φωτοτοξικό, φωτοαλλεργικό ή φωτοκαρκινογόνο δυναμικό. Η δερματική εφαρμογή σε μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια και σε μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και κουνέλια είχε αρνητικά αποτελέσματα.

Σε αρσενικούς και σε θηλυκούς αρουραίους σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα όργανα της αναπαραγωγής και τροποποίηση των λειτουργειών των ορμονών του φύλου μετά από του στόματος χορήγηση 10 ή 40 mg/kg/ημέρα (= 20 έως 60 φορές η μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο μετά από δερματική εφαρμογή). Αυτό υποδηλώνεται από τα ευρήματα από μελέτες γονιμότητας. Το επίπεδο μη παρατήρησης ανεπιθύμητων δράσεων (No Observed Adverse Effect Level) στη γονιμότητα των θηλέων ήταν 10 mg/kg/ημέρα (= 20 φορές η μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο μετά από δερματική εφαρμογή). Σε μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε κουνέλια με χορήγηση από του στόματος, ένας υψηλότερος ρυθμός υποστροφής σχετιζόμενος με την μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε στα 20 mg/kg/ημέρα (= 7 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη έκθεση στον άνθρωπο μετά από δερματική εφαρμογή). Ο μέσος αριθμός ζώντων εμβρύων δεν επηρεάστηκε.

Δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης των λεμφωμάτων παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις σε μια 39 εβδομάδων από του στόματος μελέτη τοξικότητας σε πιθήκους. Σημεία ανάκαμψης και/ ή τουλάχιστον μερικής αναστρεψιμότητας των επιδράσεων παρατηρήθηκαν με την διακοπή της χορήγησης σε μικρό αριθμό ζώων. Η αποτυχία επίτευξης NOAEL (επιπέδου που δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες δράσεις) εμποδίζει την αξιολόγηση του περιθωρίου ασφάλειας μεταξύ της μη καρκινογόνου συγκέντρωσης στον πίθηκο και εκθέσεων στους ασθενείς. Η συστηματική έκθεση στο LOAEL (κατώτερο επίπεδο παρατήρησης ανεπιθύμητων δράσεων) των 15 mg/kg/ημερησίως ήταν 31 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη έκθεση που παρατηρήθηκε στον άνθρωπο (παιδιατρικό ασθενή). Ο κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως καθ'ότι το δυναμικό τοπικής ανοσοκαταστολής με τη μακροχρόνια χρήση της κρέμας πιμεκρόλιμους είναι άγνωστο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μέσης αλύσου τριγλυκερίδια
Ελαϊκή αλκοόλη

Προπυλενογλυκόλη
Στεατυλική αλκοόλη
Κητυλική αλκοόλη
Μόνο και δι-γλυκερίδια
Νάτριο κητοστεατυλικό θειϊκό
Βενζυλική αλκοόλη
Κιτρικό οξύ άνυδρο
Νατρίου υδροξείδιο
Απιονισμένο νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια. Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: 12 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C. Να μην καταψύχεται.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σωληνάριο αλουμινίου με ένα εσωτερικό προστατευτικό στρώμα από φαινολ-εποξύ λάκα και βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο.

Σωληνάρια των 5, 15, 30, 60 και 100 γραμμαρίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα μαλακτικά μπορούν να εφαρμόζονται μαζί με το Elidel (βλ. παράγραφο 4.2).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDA Pharmaceuticals A.E.
Ευρυτανίας 3,
152 31 Χαλάνδρι Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

37784/20-10-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Οκτωβρίου 2002
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Ιουνίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19-06-2015