

## Elidel 10 mg/g kräm

23.11.2016, VERSION 12.0

### OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

#### VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

##### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Eksem förekommer främst hos barn och påträffas oftare i städer än på landsbygden. Män och kvinnor drabbas lika ofta. Förekomsten av eksem verkar ha ett samband med en särskild genetisk uppsättning. En person kan alltså ärva anlag för att utveckla denna slags sjukdomar. Andra faktorer, såsom stress, torr luft, kontakt med irriterande ämnen samt förkylning eller andra infektioner i kroppen kan också framkalla utbrott av atopiskt eksem.

Elidel kräm är speciellt utvecklat för att behandla inflammationer i huden, som kallas atopiskt eksem. Läkemedlet påverkar de celler i huden som orsakar inflammationen och den karakteristiska rodnad och klåda som är typisk för eksem.

Elidel kräm används för att behandla symtom vid lindrigt till måttligt svårt atopiskt eksem hos barn (2–11 år), ungdomar (12–17 år) och vuxna. Om krämen används så fort klåda eller rodnad uppstår kan den hindra eksemet från att blossa upp.

##### VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

- Tre 6-veckors, vehikelkontrollerade studier utfördes på sammanlagt 589 barnpatienter i åldern 3 månader till 17 år. Patienterna behandlades två gånger per dag med Elidel. En signifikant minskning av klåda observerades under den första behandlingsveckan hos 44–70 % av patienterna.
- Två dubbelblindstudier gällande långtidsbehandling av atopiskt eksem utfördes på 964 barnpatienter (3 månader till 17 år). Elidel sattes in vid första tecknet på klåda och rodnad. I svåra fall där uppblossningen inte kunde kontrolleras med Elidel påbörjades behandling med lokala kortikosteroider. Studien visade en signifikant minskning av incidensen av uppblossning av eksem ( $p < 0,001$ ) till fördel för behandling med Elidel. Elidel minskade även användningen av lokala kortikosteroider.
- En 6-månaders randomiserad, dubbelblind, vehikelkontrollerad parallellgruppsstudie utfördes på 192 vuxna med atopiskt eksem. Lokala kortikosteroider användes oftare i kontrollgruppen än i Elidel-gruppen ( $p < 0,001$ ). I Elidel-gruppen upplevde 26 % färre patienter uppblossning än i kontrollgruppen.
- En 5-års öppen, randomiserad multicenterstudie utfördes på mer än 2400 spädbarn (3 månader till <12 månader). Behandlingsresultaten och förbättringen av symtom var likartade i gruppen som behandlades med Elidel och i gruppen som behandlades med lokala kortikosteroider. Användningen av kortikosteroider i Elidel-gruppen var ändå betydligt sparsammare.

### VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Patienter i kliniska studier har behandlats med Elidel för att lindra symtom förorsakade av atopiskt eksem. Majoriteten av studierna inkluderade barn och ungdomar. Inga studier gällande försämring av organfunktioner, polymorfism eller etniskt ursprung har utförts. Bristen på data anses inte relevant, eftersom behandlingen är lokal och den systemiska exponeringen låg.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

#### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
<i>Lokal immunsuppression (hudinfektioner)</i>	Cirka 1–≤10 % av patienter som behandlas med Elidel får hudinfektioner (follikulit). Cirka 0,1–≤1 % av patienter som behandlas med Elidel kan få hudinfektioner såsom bölder, svinkoppor, munsår ( <i>herpes simplex</i> ), bältros ( <i>herpes zoster</i> ), hudherpes ( <i>herpes simplex dermatit</i> ), hudpapillom.	Ja, genom att iaktta speciella varningar och försiktighetsåtgärder (se avsnitt 4.4 i produktresumén): Användning hos patienter med nedsatt immunförsvar, Nethertons syndrom, svårt inflammerad eller skadad hud (t.ex. erythrodermi), potentiellt maligna eller pre-maligna hudlesioner rekommenderas inte.
<i>Användning för andra indikationer än atopiskt eksem, s.k. off label-användning (utanför den godkända indikationen)</i>	Användningen för andra indikationer än atopiskt eksem varierar mellan länder.	Ja, genom att förtydliga den godkända indikationen i produktresumén och i bipackssedeln: Behandling av patienter från 2 års ålder och uppåt med mildt till måttligt svårt atopiskt eksem där behandling med lokala kortikosteroider inte är tillräddlig eller möjlig.  Därtill bör länderna följa upp off label-användningen och vid behov erbjuda utbildningsmaterial åt vårdpersonalen. Detta har gjorts i Österrike, Finland, Grekland, Italien, Portugal, Storbritannien, Nederländerna och Tjeckien. I Spanien skickades utbildningsmaterial på det lokala språket till de spanska myndigheterna.

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		<p>Därutöver planerar innehavaren av godkännande för försäljning att färdigställa nytt utbildningsmaterial i Polen.</p>
<p><i>Medicineringsfel</i></p>	<p>Kända medicineringsfel innefattar bl.a. oavsiktlig exponering, applicering på fel ställe eller användning av produkt som passerat utgångsdatumet.</p> <p>I relation till det höga antalet ordinationer av Elidel är antalet medicineringsfel mycket lågt (&lt; 0,01 %).</p>	<p>Korrekt användning av pimekrolimuskräm 1 % enligt avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén:  Behandling med Elidel ska påbörjas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopiskt eksem. Elidel ska endast appliceras på områden med atopiskt eksem. Elidel kan användas överallt på huden, inklusive huvud och ansikte, hals och i hudveck, med undantag för slemhinnor. Försiktighet måste iakttas för att förhindra att krämen kommer i kontakt med ögon och slemhinnor. Om man av misstag får kräm på dessa områden, ska den torkas bort noga och/eller sköljas bort med vatten.</p> <p>Korrekt förvaring av pimekrolimuskräm 1 % enligt avsnitt 5 i bipackssedeln:  Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn. Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Tillslut tuben väl.</p> <p>Används före utgångsdatum som anges på kartongen och tuben. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad. Öppnad tub ska användas inom 12 månader. Det kan vara bra att anteckna datumet när tuben öppnas på kartongen.</p>

## Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
<i>Hudcancer</i>	Patienter som behandlas med Elidel kan ha högre risk för att utveckla ny hudcancer. Detta är ett teoretiskt antagande till följd av läkemedlets verkningsätt (immunsuppressiva effekter, däribland hämning av DNA-reparation i huden). En fall-kontrollstudie gav emellertid inga belägg för en ökad risk för icke-melanom hudcancer i samband med användning av Elidel.
<i>Lymfom (systemisk immunsuppression)</i>	Även om koncentrationen av pimekrolimus (den aktiva substansen i Elidel) i blodet efter utvärtes bruk av Elidel är mycket låg kan en eventuell risk för systemisk immunsuppression och cancer inte uteslutas. Denna eventuella risk baserar sig på läkemedlets verkningsätt <i>in vitro</i> samt erfarenheter av liknande läkemedel som getts systemiskt till patienter som genomgått organtransplantation. Även om studier på djur har gett belägg för fall av lymfom efter oralt intag av pimekrolimus finns det inga belägg för systemisk immunsuppression hos människor när läkemedlet används utvärtes.
<i>Andra cancersjukdomar (ej lymfom, ej hudcancer)</i>	Personer med nedsatt immunförsvar har en större risk för att få cancer. Även om koncentrationen av pimekrolimus (den aktiva substansen i Elidel) i blodet efter utvärtes bruk av Elidel är mycket låg kan en eventuell risk för systemisk immunsuppression inte uteslutas. För tillfället finns inga belägg för systemisk immunsuppression hos människor när dessa ämnen används utvärtes. Därutöver har inget orsakssamband mellan utvärtes bruk av Elidel och utveckling av andra cancersjukdomar än lymfom och hudcancer ännu kunnat bekräftas.
<i>Bältros (herpes zoster)</i>	Personer med nedsatt immunförsvar har en större risk för att få bältros. Även om koncentrationen av pimekrolimus (den aktiva substansen i Elidel) i blodet efter utvärtes bruk av Elidel är mycket låg kan en eventuell risk för systemisk immunsuppression inte uteslutas. Emellertid har inget orsakssamband mellan utvärtes bruk av Elidel och utveckling av bältros ännu kunnat bekräftas.
<i>Lunginflammation (pneumoni)</i>	Personer med nedsatt immunförsvar har en större risk för att få lunginflammation. Även om koncentrationen av pimekrolimus (den aktiva substansen i Elidel) i blodet efter utvärtes bruk av Elidel är mycket låg kan en eventuell risk för systemisk immunsuppression inte uteslutas. Emellertid har inget orsakssamband mellan utvärtes bruk av Elidel och utveckling av lunginflammation ännu kunnat bekräftas.
<i>Astma/luftrörskrämp</i>	Eftersom sannolikheten för astma är rätt hög hos barn med atopiskt eksem är det inte oväntat att även patienter som

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
	behandlas med Elidel får astma eller luftrörskrämp. Risken för astma hos patienter med atopiskt eksem har visat sig korrelera med svårighetsgraden av eksemet. Emellertid har inget orsakssamband mellan utvärtes bruk av Elidel och utveckling av astma/luftrörskrämp ännu kunnat bekräftas.
<i>Onormal hårväxt</i>	Det finns flera rapporter om onormal hårväxt hos patienter som behandlats med Elidel. Emellertid har inget orsakssamband mellan utvärtes bruk av Elidel och onormal hårväxt ännu kunnat bekräftas.

### Information som saknas

Risk	Vad är känt
<i>Användning av pimekrolimus hos barn under 2 år</i>	Eftersom atopiskt eksem främst förekommer hos yngre patienter har studiepopulationen huvudsakligen bestått av barn och ungdomar (ungefär två tredjedelar av studiedeltagarna var barn och ungdomar). Användning av Elidel rekommenderas emellertid inte hos patienter under 2 år förrän mer data finns tillgängligt.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För följande risker tillämpas endast rutinmässiga riskminimeringsåtgärder, inklusive särskilda varningar i produktresumén, CCDS-dokumentet (Company Core Data Sheet) och bipackssedeln:

- viktig identifierad risk: lokal immunsuppression (hudinfektioner)
- viktig identifierad risk: medicineringsfel
- viktig eventuell risk: hudcancer
- viktig eventuell risk: lymfom (systemisk immunsuppression)
- viktig eventuell risk: andra cancersjukdomar (ej lymfom, ej hudcancer)
- viktig eventuell risk: bältros (*herpes zoster*)
- viktig eventuell risk: lunginflammation
- viktig eventuell risk: astma/luftrörskrämp
- viktig eventuell risk: onormal hårväxt

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

**Viktig identifierad risk: Användning av Elidel för andra indikationer än atopiskt eksem (off label-användning)**

Ytterligare riskminimeringsåtgärder
Mål och motivering: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Att följa upp användningen av Elidel för andra indikationer än atopiskt eksem</li> <li>• Att försäkra att Elidel används i enlighet med dess godkända indikation</li> </ul>

- Sammanfattning över de viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärderna:
  - Att dela ut utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonal

Omfattningen av användningen av Elidel för andra indikationer än atopiskt eksem har utvärderats i olika länder och utbildningsmaterial har delats ut till hälso- och sjukvårdspersonal i Österrike, Finland, Grekland, Italien, Portugal, Storbritannien, Nederländerna och Tjeckien. I Spanien skickades utbildningsmaterial på det lokala språket till de spanska myndigheterna.

På basen av noggrann analys av data från rapporteringsperioden drar innehavaren av godkännande för försäljning följande slutsatser: för att motverka ökad off-label användning i länder där utbildningsmaterial redan distribuerats ska utbildningsmaterialet ändras så att det ökar förskrivarens medvetenhet. För att fokusera på riskerna med off-label användning föreslår innehavaren av godkännandet för försäljning att det centrala innehållet (pimekrolimuskräm är avsedd för behandling av mildt eller måttligt atopiskt eksem och är inte avsedd för patienter under 2 år) framhävs genom att upprepa dessa två påståenden på ett framträdande sätt i utbildningsmaterialets övre vänstra hörn. Dessutom föreslår innehavaren av godkännande för försäljning att det uppdaterade utbildningsmaterialet också tas i bruk i Polen, eftersom off-label användning för andra indikationer än atopiskt eksem har ökat avsevärt.

### Information som saknas: Användning av Elidel hos barn under 2 år (Off label-användning)

#### Ytterligare riskminimeringsåtgärder

##### Mål och motivering

- Att följa upp användningen av Elidel hos barn under 2 år
- Att försäkra att Elidel används för den godkända patientgruppen
- Sammanfattning över de viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärderna:
  - Att dela ut utbildningsmaterial till hälso- och sjukvårdspersonalen
  - Brev till hälso- och sjukvården (DHPC)

Omfattningen av användningen av Elidel hos barn under 2 år har utvärderats i olika länder och utbildningsmaterial har delats ut till hälso- och sjukvårdspersonal i Österrike, Finland, Grekland, Italien, Portugal, Storbritannien, Nederländerna och Tjeckien. I Spanien lämnades utbildningsmaterial på det lokala språket in till de spanska myndigheterna.

Därutöver har ett brev till hälso- och sjukvården (DHPC) delats ut i Portugal för att ytterligare minska användningen av Elidel hos barn under 2 år.

Innehavaren av godkännande för försäljning har på nytt noggrant utvärderat effektiviteten av de åtgärder som hittills vidtagits. I allmänhet var off-label användningen hos barn under 2 år oförändrad. I länder där utbildningsmaterial har delats ut sjönk off-label användningen i Italien och Portugal, ökade bara något i Storbritannien och Grekland och inga off-label förskrivningar registrerades i Österrike och Nederländerna. Från Polen rapporterades två nya fallbeskrivningar av off-label användning hos barn under 2 år. På basen av detta bestämde sig innehavaren av godkännande för försäljning att ta i bruk utbildningsmaterial också där. Såsom redan nämns ovan föreslår innehavaren av godkännande för försäljning att det nuvarande utbildningsmaterialet ändras så att det centrala innehållet framhävs och förskrivarnas medvetenhet om off-label användning ökas. Följaktligen bestämde innehavaren av godkännande för försäljning att fortsätta distribuera material och följa upp effekterna av ändringarna i utbildningsmaterialet på minskningen av off-label användning.

## VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

### Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
En elektiv registerstudie gällande eksem hos barn (Pediatric eczema elective registry, PEER) Studiekod: ASM981C2311	Att undersöka risken för cancer hos barnpatienter med atopiskt eksem som använt Elidel i minst 6 veckor.	Annan cancer än hudcancer	Pågående	Interimsrapport planerad till 2020; Slutrapport planerad till 2026
V01-ELDA-401 (tidigare studiekod ASM981C2308S 1) Databas kohortstudie	Att undersöka risken för icke-melanom hudcancer hos vuxna patienter med atopiskt eksem som använt calcineurinhämmare utvärtes (inklusive Elidel)	Icke-melanom hudcancer	Planerad (studiekoden har anpassats enligt numreringen för MEDAs samarbetspartnerValeant)	Studien inleds så fort den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkännt studieprotokollet
V01-ELDA-402 (tidigare studiekod ASM981C2324) Databas kohortstudie	Att undersöka risken för melanom hos vuxna patienter med atopiskt eksem som använt calcineurinhämmare utvärtes (inklusive Elidel)	Melanom	Planerad (studiekoden har anpassats enligt numreringen för MEDAs samarbetspartnerValeant)	Studien inleds så fort den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA godkännt studieprotokollet

### Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Den elektiva registerstudien gällande eksem hos barn (Pediatric eczema elective registry, PEER, studiekod ASM981C2311) är ett villkor för godkännandet av försäljning.

## VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

### Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
9	28.5.2013	<p>Inga nya säkerhetsfrågor.</p> <p>Följande säkerhetsfrågor finns med i riskhanteringsplanen:</p> <p>Viktiga identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal immunsuppression (hudinfektioner)</li> <li>• Off label-användning för andra indikationer än atopiskt eksem</li> <li>• Medicineringsfel</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudcancer</li> <li>• Lymfom (systemisk immunsuppression)</li> <li>• Andra cancersjukdomar</li> <li>• Bältros (<i>herpes zoster</i>)</li> <li>• Lunginflammation (pneumoni)</li> <li>• Astma/luftrörskrämp</li> <li>• Onormal hårväxt</li> </ul> <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning av pimekrolimus hos barn under 2 år</li> </ul>	<p>Anpassning till det nya formatet.</p> <p>Anpassningar enligt erfarenhet som fåtts efter lansering</p>
10.0	5.6.2014	<p>Följande säkerhetsfrågor finns med i riskhanteringsplanen:</p> <p>Viktiga identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Off label-</li> </ul>	<p>Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att inte beakta vissa risker. Detta avslogs av referensmedlemsstaten för den periodiska säkerhetsrapporten (P-</p>



Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p>användning för andra indikationer än atopiskt eksem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicineringsfel</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudcancer</li> <li>• Lymfom (systemisk immunsuppression)</li> <li>• Andra cancersjukdomar</li> <li>• Onormal hårväxt</li> </ul> <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning av pimekrolimus på barn under 2 år</li> </ul>	<p>RMS) och en ny version av riskhanteringsplanen, inklusive alla tidigare risker efterfrågades.</p>
10.1	31.10.2014	<p>Följande säkerhetsfrågor fanns med i riskhanteringsplanen:</p> <p>Viktiga identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal immunsuppression (hudinfektioner)</li> <li>• Off label-användning för andra indikationer än atopiskt eksem</li> <li>• Medicineringsfel</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudcancer</li> <li>• Lymfom (systemisk immunsuppression)</li> <li>• Andra cancersjukdomar</li> <li>• Bältros (<i>herpes zoster</i>)</li> <li>• Lunginflammation (pneumoni)</li> <li>• Astma/luftrörskrämp</li> <li>• Onormal hårväxt</li> </ul> <p>Information som saknas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Användning av</li> </ul>	<p>Versionen utarbetades som ett svar på begäran av P-RMS och godkändes 16.2.2015</p>

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		pimekrolimus hos barn under 2 år	
11.0	26.3.2015	<p>Följande säkerhetsfrågor fanns med i riskhanteringsplanen:</p> <p>Viktiga identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal immunsuppression (hudinfektioner)</li> <li>• Off label-användning för andra indikationer än atopiskt eksem</li> <li>• Medicineringsfel</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudcancer</li> <li>• Lymfom (systemisk immunsuppression)</li> <li>• Andra cancersjukdomar</li> <li>• Bältros (<i>herpes zoster</i>)</li> <li>• Lunginflammation (pneumoni)</li> <li>• Astma/luftrörskrämp</li> <li>• Onormal hårväxt</li> </ul> <p>Information som saknas Användning av pimekrolimus hos barn under 2 år</p>	Allmän uppdatering
12.0	3.6.2016	<p>Följande säkerhetsfrågor har inkluderats i riskhanteringsplanen:</p> <p>Viktiga identifierade risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokal immunsuppression (hudinfektioner)</li> <li>• Off label-användning för andra indikationer än atopiskt eksem</li> </ul>	Allmän uppdatering

Versionsnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicineringsfel</li> </ul> <p>Viktiga eventuella risker</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hudcancer</li> <li>• Lymfom (systemisk immunsuppression)</li> <li>• Andra cancersjukdomar</li> <li>• Bältros (<i>herpes zoster</i>)</li> <li>• Lunginflammation (pneumoni)</li> <li>• Astma/luftrörskrämp</li> <li>• Onormal hårväxt</li> </ul> <p>Information som saknas Användning av pimekrolimus hos barn under 2 år</p>	