

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Το Protopic είναι δερματολογικό φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει τον αναστολέα της καλσινευρίνης (calcineurin) τακρόλιμους (tacrolimus) σε περιεκτικότητα 0,1% και 0,03%. Το Protopic 0,1% ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά ή παρουσιάζουν δυσανεξία σε συμβατικές θεραπείες και το Protopic 0,03% ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες ή παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω), που δεν παρουσίασαν ικανοποιητική ανταπόκριση σε συμβατικές θεραπείες.

Στις 21 Απριλίου 2005, εν όψει του πιθανού κινδύνου εμφάνισης κακοηθειών, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να γνωμοδοτήσει για τη σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Protopic. Σε συνέχεια του αιτήματος αυτού, η CHMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα στοιχεία για την ασφάλεια του προϊόντος, καθώς και τις σχετικές αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και τα στοιχεία από μη κλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες.

Το λέμφωμα αποτελεί αναγνωρισμένη και κατηγοριοποιημένη ανεπιθύμητη ενέργεια των συστηματικά χορηγούμενων ανασταλτικών της καλσινευρίνης προϊόντων. Για την παρενέργεια αυτή πιστεύεται ότι μεσολαβεί η ανοσοκαταστολή που προκαλείται ως αποτέλεσμα της συστηματικής αγωγής με το προϊόν. Η συστηματική έκθεση περιορίζεται με την τοπική χρήση της τακρόλιμους· παρ' όλα αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί η τοπική ανοσοκατασταλτική δράση στο δέρμα.

Αναφορές περιπτώσεων κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος, του δερματικού λεμφώματος της T κυτταρικής σειράς, του μη Hodgkin λεμφώματος και των συστηματικών κακοηθειών) ελήφθησαν κατά την κλινική ανάπτυξη και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος σε σχέση με τη χρήση του Protopic. Τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν δεν έδειξαν επιβεβαιωμένη σχέση με λέμφωμα ή οποιαδήποτε κακοήθεια. Παρ' όλα αυτά, φάνηκε να υπάρχει μεγαλύτερη από την αναμενόμενη αύξηση του αριθμού των ασθενών με δερματικό λέμφωμα της T κυτταρικής σειράς. Η CHMP συμφώνησε ότι η διάγνωση αυτών των δερματικών κακοηθειών είναι δύσκολη ενώ μπορεί να μιμούνται ατοπική δερματίτιδα. Ωστόσο, έχοντας επανεξετάσει τα διαθέσιμα στοιχεία, η CHMP κατέληξε ότι δεν μπορούν όλες οι περιπτώσεις να θεωρηθούν ως προϋπάρχουσα κακοήθεια, ενώ σε μερικές περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια σχέση με την τακρόλιμους.

Αναφορικά με τον καρκίνο του δέρματος, η CHMP έκρινε ότι αυτές οι δερματικές κακοήθειες δεν είναι πιθανό να οφείλονται στην αγωγή με τακρόλιμους. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι η τακρόλιμους ενεργεί μέσω της καταστολής των T κυττάρων που συνδέονται με την ανοσοεπαισιότητα, είναι πιθανό η τακρόλιμους να επέδρασε στη συμπεριφορά δερματικών βλαβών που ήταν είτε προκαρκινικές είτε αποτελούσαν περιπτώσεις πρώιμων κακοηθειών. Ο μηχανισμός δράσης της τακρόλιμους αναφέρεται ως εξής: παρουσία ασβεστίου, η τακρόλιμους αναστέλλει στα T κύτταρα τις πορείες-σηματοδότες της μεταγωγής, με επακόλουθο την αναστολή της μεταγραφής και σύνθεσης IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 και άλλων κυτοκινών. Δεδομένου ότι η τακρόλιμους αποτελεί δραστικό ανοσοκατασταλτικό που ενεργεί καταστέλλοντας τα T λεμφοκύτταρα του δέρματος, η CHMP ήταν της γνώμης ότι δεν μπορούσε να αποκλειστεί η πιθανή επίδραση της τακρόλιμους στην ανάπτυξη ή την πρόοδο ποικίλων δερματικών βλαβών.

Μετά την επανεξέταση των διαθέσιμων στοιχείων, η CHMP κατέληξε ότι η σχέση κινδύνου και οφέλους για το Protopic θεωρείται ευνοϊκή. Όσον αφορά τα ζητήματα ασφάλειας σχετικά με τις περιπτώσεις κακοηθειών, η CHMP έκρινε ότι στις πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να συμπεριληφθούν προειδοποιήσεις σχετικά με τις περιπτώσεις κακοηθειών ενώ υπάρχει ανάγκη

παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Protopic. Προκειμένου να μειώσει την πιθανότητα εσφαλμένων διαγνώσεων και για να διασφαλίσει σε μεγαλύτερο βαθμό την ορθή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος, η CHMP τόνισε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να αναφέρουν ότι η αρχική διάγνωση και η αρχική συνταγογράφηση πρέπει να πραγματοποιούνται από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Επιπλέον, η CHMP έκρινε ότι το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες ή παιδιά σε ανοσοκαταστολή, δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυνάμει κακοήθεις ή προκαρκινικές ενώ η παρουσία λεμφαδενοπάθειας κατά την έναρξη της αγωγής θα πρέπει να εξετάζεται και να παρακολουθείται στενά.

Η CHMP εξέφρασε επίσης την ανησυχία της σχετικά με τον βαθμό χρήσης του Protopic σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (μη εγκεκριμένη), ηλικία κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα βρίσκεται ακόμα σε ανάπτυξη. Για τον λόγο αυτό, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να λάβει τα απαραίτητα μέτρα, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το Protopic δεν χρησιμοποιείται στην ηλικιακή αυτή ομάδα.

Επιπρόσθετα, η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία ώστε να εμπεριστατωθεί καλύτερα η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του Protopic σε σχέση με τις κακοήθειες. Η CHMP ενέκρινε την πραγματοποιούμενη μελέτη μητρώου που παρουσίασε ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας – μελέτη APPLIS (παιδιατρικό μητρώο). Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να παρουσιάζει εξαμηνιαίες ενημερώσεις σχετικά με την πρόοδο της συμμετοχής ασθενών στη μελέτη αυτή. Η CHMP έκρινε επίσης ότι ο κίνδυνος δερματικών κακοηθειών θα πρέπει να εκτιμηθεί μέσω μελετών ασθενών-μαρτύρων. Η CHMP κατέληξε επίσης ότι ο πιθανός ρόλος της τακρολίμους στην παθογένεση του δερματικού λεμφώματος της T κυτταρικής σειράς θα πρέπει να ερευνηθεί περαιτέρω μέσω μηχανιστικών μελετών.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή εξέτασε τη διαδικασία στο πλαίσιο του Άρθρου 20 του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Protopic
- Η Επιτροπή αναγνώρισε ότι περιπτώσεις κακοήθειας (συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του δέρματος και του λεμφώματος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με Protopic. Εν όψει των διαθέσιμων στοιχείων (συμπεριλαμβανομένων των προκλινικών, των κλινικών και των επιδημιολογικών δεδομένων), η CHMP έκρινε ότι δε μπορεί να αποκλειστεί πιθανή σύνδεση με τη χρήση του Protopic και, επομένως, απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία για τη διασφάλιση μιας αποδεκτής μακροχρόνιας εικόνας ασφάλειας.
- Η Επιτροπή κατέληξε, συνεπώς, ότι στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στα σχετικά κεφάλαια του φύλλου οδηγιών χρήσης του Protopic πρέπει να συμπεριληφθούν οι ακόλουθες πληροφορίες:
 - Η έναρξη της αγωγής με Protopic πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας.
 - Η θεραπεία πρέπει να είναι διαλείπουσα και όχι συνεχής.
 - Επισήμανση ότι η τακρολίμους δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες, οι οποίες θεωρούνται δυνάμει κακοήθεις ή προκαρκινικές.

- Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ενήλικες ή παιδιά σε ανοσοκαταστολή.
- Προειδοποίηση σχετικά με το ότι η παρουσία λεμφαδενοπάθειας πριν την έναρξη της αγωγής πρέπει να εξετάζεται και να παρακολουθείται στενά.
- Επισήμανση ότι το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.
- Επισήμανση σχετικά με τις περιπτώσεις κακοηθειών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Protopic, για το οποίο η αναθεωρημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στα παραρτήματα I και ΙΙΒ αντίστοιχα.