

# MOKSLINĖS IŠVADOS IR EMEA PATEIKIAMOS PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS BEI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGŲ PAKEITIMO PAGRINDAS

## MOKSLINĖS IŠVADOS

### MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDRA SANTRAUKA

Protopic yra dermatologinis vaistas, kurio sudėtyje yra kalcineurino inhibitoriaus takrolimo; vaistas gaminamas 0,1 proc. ir 0,03 proc. koncentracijos. 0,1 proc. koncentracijos Protopic skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus suaugusiųjų atopinio dermatito (AD) gydymui tais atvejais, kai pacientų tinkamai neveikia įprastinė terapija, o 0,03 proc. koncentracijos Protopic skirtas vidutinio sunkumo ir sunkaus vaikų (2 metų arba vyresnių) AD gydymui tais atvejais, kai pacientų tinkamai neveikia įprastinė terapija.

2005 m. balandžio 21 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į galimą vėžinių susirgimų riziką, pareikalavo CHMP nuomonės apie Protopic naudos ir pavojaus santykį. Vykdydamas šį reikalavimą, CHMP peržiūrėjo turimus duomenis, susijusius su šiuo saugumo aspektu, įskaitant ataskaitas po vaisto patekimo į rinką, neklinikinių tyrimų, klinikinių tyrimų ir epidemiologinių tyrimų duomenis.

Linfoma yra pripažintas ir įtrauktas į sąrašus neigiamas somatiniu būdu vartojamų kalcineurino inhibitorių poveikis. Manoma, kad šis poveikis atsiranda dėl imuninio slopinimo, kurį savo ruožtu sukelia somatinis gydymas šiuo vaistu. Somatinis poveikis yra ribotas dėl tos priežasties, kad takrolimas vartojamas vietiskai, tačiau negalima atmesti vietinio imunosupresinio poveikio per odą galimybes.

Klinikinio tobulinimo metu ir po vaisto patekimo į rinką buvo gauti pranešimai apie vėžinių susirgimų atvejus (įskaitant odos vėžį, odos T-ląstelių limfomą (OTLL), ne Hodžkinso limfomą (NHL) ir somatinius vėžinius susirgimus), vartojant Protopic. Pagal pateiktus duomenis nebuvo matyti aiškaus ryšio su limfoma ar koku nors kitu vėžiniu susirgimu. Tačiau atrodė, kad pacientų, sergančių OTLL, skaičius santykinai didesnis už prognozuojamą. CHMP patvirtino, kad šių odos vėžinių susirgimų diagnozę nustatyti sunku ir kad jie gali būti panašūs į AD. Tačiau, peržiūrėjęs turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad ne visus atvejus galima priskirti anksčiau prasidėjusiam vėžiniam susirgimui, todėl kai kuriais atvejais negalima atmesti sąryšio su takrolimo vartojimu tikimybes.

Odos vėžio atvejų klausimu CHMP nusprendė, kad nėra tikėtina, jog gydymas takrolimu sukėlė šias odos piktybines ligas. Tačiau, įvertinant tą aplinkybę, kad takrolimo veikimas pagrįstas T ląstelių, kurios dalyvauja imuninės sistemos veikloje, slopinimu, yra tikimybė, jog takrolimas galėjo paveikti tų odos pažeidimų, kurie arba buvo priešvėžiniai, arba ankstyvosios vėžinės stadijos, vystymosi eigą. Takrolimo poveikis pagrįstas nuo kalcio priklausomų signalų transdukcijos kanalų blokavimu T ląstelėse, o jo rezultatas - IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ir kitų citokinų transkripcijos ir sintezės slopinimas. Kadangi takrolimas yra veiksmingas imunosupresinis vaistas, kuris veikia, slopindamas odos T limfocitus, CHMP pareiškė nuomonę, kad negalima atmesti takrolimo poveikio įvairių odos pažeidimų išsivystymui ar progresavimui galimybes.

Peržiūrėjęs turimus duomenis, CHMP nusprendė, kad Protopic naudos ir pavojaus santykis gali būti laikomas teigiamu. Atsižvelgdamas į susirūpinimą dėl saugumo ryšium su vėžinių susirgimų atvejais, CHMP pateikė išvadą, kad į produkto informaciją turi būti įtraukti įspėjimai, atspindintys vėžinių susirgimų atvejus ir nurodantys būtinybę stebėti pacientus, gydomus Protopic. CHMP pabrėžė, kad siekiant sumažinti klaidingų diagnozių tikimybę ir geriau užtikrinti tinkamą vaisto vartojimą, produkto informacijoje turi būti nurodyta, kad nustatyti pradinę diagnozę ir paskirti vaistą turi gydytojai, turintys AD gydymo patirties. Be to, CHMP padarė išvadą, kad Protopic draudžiama vartoti suaugusiems ar vaikams su imuninės sistemos sutrikimais, ir kad Protopic draudžiama vartoti gydant opas, kurios gali būti vėžinės arba priešvėžinės, ir kad gydymo pradžioje nustatyta limfodenopatija turi būti tiriama ir nuolat stebima.

CHMP taip pat išreiškė susirūpinimą dėl Protopic vartojimo (nepatvirtinto) vaikams, neturintiems 2 metų, kurių imuninė sistema dar tik formuojasi, masto. Todėl CHMP pareikalavo, kad registravimo liudijimo turėtojas imtųsi atitinkamų priemonių, užtikrinančių, kad Protopic nebūtų vartojamas šioje amžiaus grupėje.

Be to, CHMP pateikė išvadą, kad reikalingi papildomi duomenys, suteikiantys galimybę geriau išsiaiškinti ilgalaikį Protopic saugumą jo sąryšio su vėžiniais susirgimais požiūriu. CHMP pritarė vykdomiems registro tyrimams, kuriuos pateikė registravimo liudijimo turėtojas – APPLIS tyrimams (pediatrijos registras). CHMP pareikalavo, kad registravimo liudijimo turėtojas 6 mėnesius kas mėnesį pateiktų atnaujintą informaciją apie pacientų atrinkimo šiems tyrimams eigą. CHMP taip pat pateikė išvadą, kad odos vėžinių susirgimų rizika turi būti įvertinta atlikus kontroliuojamų atvejų tyrimus. CHMP taip pat nusprendė, kad galima takrolimo įtaka OTLL patogenezei turėtų būti toliau tiriama, atliekant mechanistinius tyrimus.

## **PRODUKTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR INFORMACINIO LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

### **Kadangi**

- Komitetas apsvarstė procedūrą, aprašytą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 dėl Protopic 20 straipsnyje.
- Komitetas pripažino, kad buvo pranešta apie pacientų, gydytų Protopic, vėžinių susirgimų atvejus (įskaitant odos vėžį ir limfomą). Išnagrinėjęs turimus duomenis (įskaitant priešklinikinius, klinikinius ir epidemiologinius), CHMP padarė išvadą, kad galimo tokių atvejų ryšio su Protopic vartojimu atmesti negalima, todėl reikalingi papildomi duomenys, leidžiantys užtikrinti priimtinas ilgalaikio saugumo charakteristikas.
- Todėl Komitetas nusprendė, kad į produkto charakteristikų santrauką ir atitinkamas Protopic informacinio lapelio dalis turi būti įtraukta tokia informacija:
  - Gydyimą Protopic gali skirti tik gydytojai, turintys atopinio dermatito diagnozės nustatymo ir gydymo patirties.
  - Gydymas turi būti su pertrūkiais, ne ištisinis.
  - Nurodymas, pabrėžiant, kad takrolimą draudžiama vartoti gydant odos pažeidimus, laikomus potencialiai vėžiniais arba priešvėžiniais.
  - Protopic draudžiama vartoti suaugusiems pacientams ar vaikams su imuninės sistemos sutrikimais.
  - Įspėjimas, nurodantis, kad bet koks limfodenopatijos atvejis, nustatytas prieš pradėdant gydymą, turi būti ištirtas ir periodiškai vertinamas.
  - Nurodymas, kad Protopic draudžiama skirti vaikams iki 2 metų.
  - Ataskaita apie vėžinių susirgimų atvejus, užfiksuotus po vaisto patekimo į rinką.

CHMP rekomendavo pataisyti Protopic registravimo liudijimo sąlygas, kurios išdėstytos pataisytoje produkto charakteristikų santraukoje ir informaciniame lapelyje, atitinkamai I ir IIIB prieduose.