

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGE DURCH DIE EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG

Protopy ist ein Dermatikum, das den Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus in einer Konzentration von 0,1 % bzw. 0,03 % enthält. Protopy 0,1 % wird zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis (AD) bei Erwachsenen verwendet, die auf herkömmliche Therapien nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, und Protopy 0,03 % zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren AD bei Erwachsenen oder Kindern (ab zwei Jahren), die auf herkömmliche Therapien nicht angesprochen haben.

In Anbetracht eines möglichen Krebsrisikos ersuchte die Europäische Kommission den CHMP am 21. April 2005 um ein Gutachten zum Nutzen-Risiko-Profil von Protopy. Daraufhin prüfte der CHMP die zu dieser Sicherheitsfrage verfügbaren Daten, einschließlich Berichte nach der Markteinführung, Daten aus nicht klinischen Studien, klinischen Versuchen und epidemiologischen Untersuchungen.

Eine erhöhte Entstehungshäufigkeit von Lymphomen ist eine bekannte, angegebene Nebenwirkung von systemisch verabreichten Calcineurin-Inhibitoren. Diese Wirkung wird auf die Unterdrückung des Immunsystems infolge der systemischen Behandlung mit dem Arzneimittel zurückgeführt. Bei der äußerlichen Anwendung von Tacrolimus ist die systemische Exposition zwar begrenzt, dennoch kann eine lokale immunsuppressive Wirkung auf die Haut nicht ausgeschlossen werden.

Während der klinischen Entwicklung und in Beobachtungen nach der Markteinführung im Zusammenhang mit der Anwendung von Protopy wurden Einzelfälle von Krebserkrankungen (darunter Hautkrebs, kutanen T-Zellen-Lymphomen (CTCL), Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und systemischen Krebserkrankungen) berichtet. Die vorgelegten Daten zeigten keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Entwicklung von Lymphomen oder anderen Krebserkrankungen. Die Zahl der Patienten mit CTCL schien jedoch im Vergleich zur erwarteten Häufigkeit erhöht zu sein. Der CHMP war übereinstimmend der Auffassung, dass diese malignen Hauttumoren schwer zu diagnostizieren sind und der AD sehr ähnlich sein können. Nach Prüfung der verfügbaren Daten gelangte der CHMP jedoch zu dem Schluss, dass nicht in allen Fällen von einer vorher bereits bestehenden Krebserkrankung ausgegangen und in einigen ein Zusammenhang mit Tacrolimus nicht ausgeschlossen werden könnte.

Bei den Hautkrebserkrankungen zog der CHMP die Schlussfolgerung, dass die Behandlung mit Tacrolimus wahrscheinlich nicht für die Entstehung dieser Tumoren ausschlaggebend war. In Anbetracht des Umstands, dass Tacrolimus durch Unterdrückung der T-Zellen wirkt, die an der Überwachung der Immunprozesse beteiligt sind, könnte Tacrolimus jedoch das Verhalten kutaner Läsionen verändern, die bereits vorher bösartig waren oder sich in einem Anfangsstadium der Malignität befanden. Als Wirkungsweise von Tacrolimus wird angegeben, dass es in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion hemmt und dadurch die Transkription und Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderer Zytokine hemmt. Da Tacrolimus ein wirksames Immunsuppressivum ist, das die T-Lymphozyten in der Haut unterdrückt, war der CHMP der Auffassung, dass seine Beteiligung an der Entstehung oder dem Fortschreiten verschiedener Hautläsionen nicht ausgeschlossen werden kann.

Nach Begutachtung der verfügbaren Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Protopy als günstig zu erachten ist. Um den Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit aufgetretenen Krebserkrankungen Rechnung zu tragen, empfahl der CHMP in seiner Schlussfolgerung, in die Produktinformationen Warnhinweise aufzunehmen, die über das mögliche Krebsrisiko aufklären und auf die Notwendigkeit einer Überwachung der mit Protopy behandelten Patienten hinweisen. Um die Wahrscheinlichkeit von Fehldiagnosen zu verringern und die richtige Anwendung des Arzneimittels besser zu gewährleisten, betonte der CHMP, dass aus den Produktinformationen hervorgehen sollte,

dass die Erstdiagnose und Erstverschreibung nur von Ärzten durchgeführt werden sollte, die Erfahrung in der Behandlung von AD haben. Der CHMP schloss außerdem, dass Protopy nicht bei Erwachsenen oder Kindern mit geschwächtem Immunsystem eingesetzt und nicht auf Läsionen aufgetragen werden sollte, die als möglicherweise maligne oder prä-maligne zu betrachten sind, und eine zu Behandlungsbeginn vorhandene Lymphadenopathie untersucht und unter Beobachtung gehalten werden sollte.

Der CHMP äußerte auch Bedenken hinsichtlich der Verabreichung von Protopy bei Kindern unter zwei Jahren (nicht zugelassen), wenn sich das Immunsystem noch in der Entwicklung befindet. Er forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen deshalb auf, durch angemessene Maßnahmen sicherzustellen, dass Protopy in dieser Altersgruppe nicht verwendet wird.

Der CHMP zog weiterhin die Schlussfolgerung, dass weitere Daten erforderlich sind, um die langfristige Sicherheit von Protopy im Zusammenhang mit der Entstehung von Krebserkrankungen besser beurteilen zu können. Der CHMP billigte die laufende Registrierungsstudie APPLS (pädiatrisches Register), die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurde. Der CHMP forderte den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, alle sechs Monate über den aktuellen Rekrutierungsstand der Studie zu berichten. Der CHMP gab in seiner Schlussfolgerung außerdem an, dass das Risiko maligner Hauttumoren durch Fallkontrollstudien beurteilt werden sollte. Ebenso sollte der mögliche Einfluss von Tacrolimus auf die Pathogenese von CTCL anhand mechanistischer Studien ausführlicher untersucht werden.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGE

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss hat das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Protopy erörtert.
- Der Ausschuss hat zur Kenntnis genommen, dass bei Patienten, die mit Protopy behandelt wurden, Fälle von Krebserkrankungen (einschließlich Hautkrebs und Lymphome) aufgetreten sind. Angesichts der verfügbaren (vorklinischen, klinischen und epidemiologischen) Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass ein möglicher Zusammenhang mit der Verwendung von Protopy nicht ausgeschlossen werden kann und daher weitere Daten zur Gewährleistung eines akzeptablen langfristigen Sicherheitsprofils notwendig sind.
- Der Ausschuss hat daher die Schlussfolgerung gezogen, dass in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die betreffenden Abschnitte in der Packungsbeilage von Protopy die folgenden Informationen aufgenommen werden sollten:
 - Die Behandlung mit Protopy soll nur von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von atopischer Dermatitis haben.
 - Das Arzneimittel soll nur zur intermittierenden und nicht zur kontinuierlichen Langzeitbehandlung eingesetzt werden.
 - Eine Erklärung, in der darauf hingewiesen wird, dass Tacrolimus nicht auf Läsionen aufgetragen werden darf, die als möglicherweise maligne oder prä-maligne betrachtet werden.
 - Protopy ist nicht bei Erwachsenen oder Kindern mit geschwächtem Immunsystem anzuwenden.

- Ein Warnhinweis, dass eine vor Behandlungsbeginn bestehende Lymphadenopathie untersucht und unter Beobachtung gehalten werden sollte.
- Eine Erklärung, dass Protopy nicht bei Kindern unter zwei Jahren anzuwenden ist.
- Eine Erklärung, die auf die nach der Markteinführung berichteten Fälle von Krebserkrankungen eingeht.

Der CHMP hat daher die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Protopy empfohlen. Die geänderte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage ist in Anhang I bzw. IIIB enthalten.

Arzneimittel nicht länger zugelassen