

EMEA POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

TEADUSLIKU HINNANGU ÜLDKOKKUVÖTE

Protopy on dermatoloogiline ravim, mis sisaldab kaltsineuriini inhibiitorit takroliimust kontsentratsioonis 0,1% ja 0,03%. Protopy 0,1% on näidustatud mõõduka või raske atoopilise dermatiidi (AD) raviks täiskasvanutel, kes piisavalt ei allu ravile tavapäraste ravimitega või ei talu neid. Protopy 0,03% on näidustatud mõõduka kuni raske AD raviks täiskasvanutel või lastel (alates teisest eluaastast), kes piisavalt ei allu ravile tavapäraste ravimitega.

21. aprillil 2005. aastal palus Euroopa Komisjon inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteelt arvamust Protopy'i kasu-/riskiprofiili kohta seoses võimalike pahaloomuliste protsessidega. Seetõttu vaatas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee üle olemasolevad ohutusandmed, sh müügiloa väljastamise järgsed aruanded, mittekliiniliste uuringute, kliiniliste katsete ning epidemioloogiliste uuringute andmed.

Lümfoom on süsteemselt manustatud kaltsineuriini inhibiitorite tuvastatud ja dokumenteeritud kõrvaltoime. Arvatakse, et seda toimet vahendab ravimi süsteemse manustamise korral tekkiv immunosupressioon. Süsteemset kokkupuudet vähendab takroliimuse paikne kasutamine, kuid lokaalset immunosupressiivset toimet nahale ei saa välistada.

Protopy'i kliinilise väljatöötamise ajal ja müügiloa väljastamise järel on esinenud teateid halvaloomulistest protsessidest seoses ravimi kasutamisega (sh nahavähk, naha T-rakuline lümfoom (CTCL), mitte-Hodgkini lümfoom (NHL) ja süsteemsed pahaloomulised protsessid). Esitatud andmetest ei ilmnenud ravimi kindlat seost lümfoomi ega ühegi teise pahaloomulise protsessiga. Siiski leiti, et CTCL-i põdevate patsientide arv oli oodatust suurem. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et pahaloomuliste nahahaiguste diagnoosimine on raske ning need võivad olla sarnased atoopilisele dermatiidile. Siiski leidis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee olemasolevate andmete põhjal, et mitte kõiki juhtumeid ei saa lugeda juba eelnevalt olemas olnud pahaloomulisteks haigusteks ning mõnel juhul ei saa välistada protsessi tekke seotust takroliimusega.

Nahavähi osas tegi inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee järelduse, et ravi takroliimusega ei olnud tõenäoliselt nende pahaloomuliste nahahaiguste põhjustaja. Kuid arvestades asjaolu, et takroliimuse toimib T-rakkude pärssimise kaudu ning need rakud on osa immuunsüsteemist, võis takroliimuse mõjutada premaliigsete või vähemaliigsete nahakahjustuste arenguid. Takroliimuse toime mehhanismiks on kaltsiumisõltuvate signaaliradade pärssimine T-rakkudes, mille tulemuseks on IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ja teiste tsütokiinide transkriptsiooni ja sünteesi vältimine. Kuna takroliimuse on tugev immunosupressant, mis toimib T-lümfotsüütide pärssimise kaudu nahas, oli inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arvamusel, et takroliimuse seda toimet ei tohi tähelepanuta jätta.

Pärast olemasolevate andmete ülevaatamist järeldas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et Protopy'i riski ja kasu suhe on soodus. Ohutusnõuete käsitlemiseks seoses pahaloomuliste haiguste tekkejuhtudega leidis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et ravimi infolehte tuleb lisada hoiatused pahaloomuliste haiguste tekke kohta ning rõhutada vajadust jälgida patsiente, kes saavad Protopy'i ravi. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee rõhutas, et valediagnostide tõenäosuse vähendamiseks ja ravimi õige kasutusviisi tagamiseks tuleb ravimi infolehele märkida, et esmase diagnoosi ja ravimi peab määrama arst, kellel on atoopilise dermatiidi ravimise kogemus. Lisaks järeldas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et Protopy'it ei tohi kasutada immunosupressiooniga täiskasvanutel ega lastel, samuti ei tohi Protopy'it kanda kahjustustele, mis võivad olla pahaloomulised või premaliigsed ning ravi alustamisel olemasolevat lümfadenopaatiat tuleb uurida ja jälgida.

Samas väljendas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee muret seoses Protopy'i kasutamise määraga kuni 2-aastastel lastel (ei ole heaks kiidetud), kelle immuunsüsteem alles areneb. Seetõttu

nõudis komitee, et müügiloa hoidja võtaks vajalikke meetmeid selle tagamiseks, et Protopy'it nimetatud vanuserühmas ei kasutataks.

Lisaks sellele leidis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et järelduste tegemiseks Protopy'i pikaajalise kasutamise ohutuse kohta eelkõige seoses pahaloomuliste protsessidega on vaja täiendavaid uuringuid. Komitee toetab käimasolevat registriuringut APPLES (pediaatria register), mille esitas müügiloa hoidja. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee palus müügiloa hoidjal esitada kuus igakuist aruannet uutest andmetest katsetes osalejate kohta. Komitee järeldas ka seda, et pahaloomuliste nahaprotsesside riski tuleks hinnata juhupõhistes uuringute alusel. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee tegi ka järelduse, et takroliimuse võimalikku rolli CTCL-i patogeneesis tuleks edaspidi uurida mehhanistlikes uuringutes.

ALUSED RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISEKS

Arvestades, et:

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 20 menetlust Protopy'i kohta;
- komitee nõustus, et on teateid pahaloomulistest protsessidest (sealhulgas nahavähk ja lümfoom) patsientidel, keda raviti Protopy'iga. Arvestades olemasolevaid andmeid (sh prekliinilisi, kliinilisi ja epidemioloogilisi), leidis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et nende juhtude võimalikku seost Protopy'iga ei saa välistada ning vastuvõetava pikaajalise ohutusprofiili tagamiseks on seetõttu vaja täiendavaid andmeid;
- kokkuvõtteks leidis komitee, et Protopy'i ravimi omaduste kokkuvõttesse ja pakendi infolehele tuleb lisada järgmine teave:
 - ravi Protopy'iga tohib alustada vaid arst, kellel on kogemus atoopilise dermatiidi diagnoosimises ja ravis;
 - ravi peab toimuma tsüklitena ning ei tohi olla pidev;
 - tuleb rõhutada seda, et takroliimust ei tohi kanda kahjustustele, mis võivad olla maliigsed või premaliigsed;
 - Protopy'it ei tohi kasutada immunosupressiooniga täiskasvanutel ega lastel;
 - hoiatus selle kohta, et kui patsiendil on enne ravi lümfadenopaatia, tuleb patsienti uurida ning jälgida;
 - märga selle kohta, et Protopy'it ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel.
 - märga müügiloa saamise järgselt teatatud pahaloomuliste protsesside juhtudest;

soovib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee teha Protopy'i müügiloa tingimustesse muudatus, mille kohta läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht on sätestatud vastavalt lisades I ja IIIB.