

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV, PREDNESENÝCH AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA

Protopy je dermatologický liek, ktorý obsahuje kalcineurínový inhibítor takrolimus v koncentrácii 0,1% a 0,03%. Protopy v koncentrácii 0,1% je indikovaný pri liečbe miernej až ťažkej atopickej dermatitídy (AD) u dospelých, ktorí neodpovedajú primerane, alebo netolerujú konvenčnú liečbu a Protopy v koncentrácii 0,03% je indikovaný pri liečbe miernej až ťažkej AD u dospelých, alebo u detí (vo veku 2 rokov a starších), u ktorých bola konvenčná liečba neúspešná.

Dňa 21. apríla 2005 požiadala Európska komisia vzhľadom na možné riziko malignít výbor CHMP o stanovisko týkajúce sa pomeru prínosu a rizika u lieku Protopy. Na základe tejto požiadavky výbor CHMP prehodnotil dostupné údaje týkajúce sa otázok bezpečnosti vrátane správ po uvedení lieku na trh, údajov nepochádzajúcich z klinických štúdií, klinických skúšok a epidemiologických štúdií.

Pripúšťa sa, že lymfóm patrí k nežiaducim účinkom systémovo podávaných kalcineurínových inhibítorových produktov. Predpokladá sa, že tento účinok je spojený s imunosupresiou ako výsledkom systémovej liečby pomocou tohto produktu. Systémová expozícia je obmedzená lokálnym použitím takrolimusu, avšak nemožno vylúčiť lokálny imunosupresívny účinok na kožu.

Počas klinického vývoja a na základe skúseností po uvedení na trh boli v súvislosti s použitím Protopy nahlásené prípady výskytu malignít (vrátane rakoviny kože, kožného T-bunkového lymfómu (CTCL), Non-Hodkinovho lymfómu (NHL) a systémových malignít). Uvedené údaje nepredstavujú definitívnu spojitosť s lymfómom, alebo inou malignitou. Avšak počet pacientov s CTCL sa zdá byť vyšší v porovnaní s tým, ako by sa očakávalo. Výbor CHMP súhlasil s tým, že diagnóza týchto kožných malignít je náročná a môžu napodobňovať AD. Avšak po preskúmaní dostupných údajov výbor CHMP usúdil, že nie všetky prípady môžu byť považované za prípady s predchádzajúcou existenciou malígnych ochorení a v niektorých prípadoch nemožno vylúčiť spojitosť s takrolimusom.

Vzhľadom na rakovinu kože výbor CHMP usúdil, že liečba prostredníctvom takrolimusu nebola pravdepodobne príčinou týchto kožných malignít. Ak však zväžeme, že takrolimus účinkuje prostredníctvom supresie T buniek, ktoré sú súčasťou dohľadu nad imunitou, je možné, že takrolimus mohol mať vplyv na správanie sa kožných lézií, ktoré predstavovali buď pre-malignitu, alebo prípady rannej malignity. Udávaný spôsob účinku takrolimusu spočíva v inhibícii dráhy signálnej transdukcie závislej od kalcia v T bunkách, ktorej výsledkom je zabránenie transkripcie a syntézy IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 a iných cytokínov. Pretože takrolimus predstavuje účinný imunosupresor, ktorý pôsobí imunosupresívne na T lymfocyty nachádzajúce sa v koži, podľa názoru výboru CHMP nemohol byť vylúčený vplyv takrolimusu na vývoj a progresiu kožných lézií.

Po preskúmaní dostupných údajov výbor CHMP uzavrel, že bilancia rizík a prínosu Protopy sa považuje za priaznivú. S cieľom informovať o bezpečnostných záležitostiach v súvislosti s prípadmi malignít výbor CHMP rozhodol, že súčasťou informácie o výrobku by mali byť výstrahy poukazujúce na prípady malignít a na potrebu monitorovania pacientov liečených Protopyom. S cieľom znížiť pravdepodobnosť nesprávnej diagnózy a lepšie zabezpečiť vhodné použitie lieku výbor CHMP zdôraznil, že informácia o výrobku by mala vyjadrovať skutočnosť, že počiatočná diagnóza a počiatočná preskripcia by mala byť vykonaná lekárom, ktorý má s liečbou AD skúsenosti. Okrem toho výbor CHMP skonštatoval, že Protopy by sa nemal používať u imunokompromisných dospelých ľudí, alebo detí a že Protopy by sa nemal aplikovať na lézie, ktoré sa považujú za potenciálnu malignitu, alebo pre-malignitu a že lymfadenopátia prítomná na začiatku liečby by mala byť vyšetrená a sledovaná.

Výbor CHMP sa tiež zaoberal rozsahom použitia Protopyu u detí mladších ako 2 roky (neschválené) v čase, kedy je imúnny systém stále vo vývoji. Preto výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh o podniknutie vhodných opatrení na to, aby bolo zabezpečené, že Protopy sa nepoužije v tejto vekovej skupine.

Okrem toho výbor CHMP usúdil, že sú potrebné ďalšie údaje na lepšie spoznanie dlhodobej bezpečnosti Protopyu vzhľadom na jeho spojitosť s malignitami. Výbor CHMP potvrdil pokračujúcu registračnú štúdiu, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh: štúdia APPLES (pediatrický register). Výbor CHMP požadoval, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil každých 6 mesiacov aktualizácie týkajúce sa stavu náboru pre túto štúdiu. Výbor CHMP tiež skonštatoval, že riziko kožných malignít by malo byť stanovené prostredníctvom riadených štúdií prípadov. Výbor CHMP prijal záver, že potenciálna úloha takrolimusu v patogenéze CTCL by mala byť ďalej skúmaná prostredníctvom mechanických štúdií.

ZDÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže:

- výbor berie do úvahy postup v súlade s článkom 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre Protopy,
- výbor pripúšťa, že boli zaznamenané prípady malignít (vrátane rakoviny kože a lymfómu) u pacientov liečených Protopyom. Vzhľadom na dostupné údaje (vrátane predklinických, klinických a epidemiologických) výbor CHMP skonštatoval, že nemožno vylúčiť potenciálne spojenie s použitím Protopyu a preto sú potrebné ďalšie údaje s cieľom zabezpečiť prijateľný dlhodobý bezpečnostný profil,
- v dôsledku toho sa výbor prijal záver, že súčasťou súhrnu charakteristických vlastností lieku a príslušných častí písomnej informácie pre používateľov Protopyu by mali byť nasledujúce informácie:
 - Liečbu za pomoci Protopyu môže začať iba lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe atopickej dermatitídy.
 - Liečba by mala byť prerušovaná a nie nepretržitá.
 - Prehlásenie zdôrazňujúce skutočnosť, že takrolimus by sa nemal aplikovať na lézie, ktoré sú považované za potenciálne maligné, alebo pre-maligné.
 - Protopy by sa nemal použiť u imunokompromisných dospelých a detí.
 - Upozornenie s poučením, že akákoľvek lymfadenopatia prítomná pred začatím liečby by mala byť vyšetrená a neustále hodnotená.
 - Prehlásenie, že Protopy by sa nemal používať u detí mladších ako 2 roky.
 - Prehlásenie poukazujúce na prípady malignít zaznamenaných po uvedení na trh.

Výbor CHMP odporučil zmenu a doplnenie povolenia na uvedenie na trh pre Protopy, ktorého upravený súhrn charakteristických vlastností lieku sa nachádza v prílohe I a upravená písomná informácia pre používateľov v prílohe IIIB.