

# ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO, PREDSTAVLJENI S STRANI EMEA

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPOŠEN POVZETEK ZNANSTVENE OCENE ZDRAVILA

Protopy je dermatološko zdravilo, ki vsebuje takrolimus, zaviralec kalcineurina, v koncentraciji 0,1 % in 0,03 %. Zdravilo Protopy 0,1 % je namenjeno zdravljenju zmernega do hudega atopičnega dermatitisa (AD) pri odraslih, ki se na konvencionalne terapije ne odzovejo ustrezno ali jih ne prenesejo, zdravilo Protopy 0,03 % pa je namenjeno zdravljenju zmernega do hudega atopičnega dermatitisa (AD) pri odraslih ali otrocih (starih 2 leti ali več), ki se na konvencionalne terapije ne odzovejo ustrezno.

Dne 21. aprila 2005 je Evropska komisija zaprosila Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) za mnenje o razmerju med koristmi in tveganji za zdravilo Protopy z vidika potencialnega tveganja za maligna obolenja. Na podlagi te zahteve je CHMP pregledal razpoložljive podatke v zvezi s tem vidikom varnosti, vključno s postmarketinškimi poročili, podatki iz nekliničnih raziskav, kliničnih raziskav in epidemioloških raziskav.

Limfom je splošno poznan in v literaturi naveden neželen učinek sistemsko uporabljenih zdravil, ki vsebujejo zaviralce kalcineurina. Do tega učinka domnevno prihaja zaradi imunosupresije, povzročene s sistemsko uporabo tega zdravila. Sistemska izpostavljenost se z lokalno uporabo takrolimusa omeji, kljub temu pa lokalnega imunosupresivnega učinka na koži ne moremo izključiti.

V okviru kliničnega razvoja in postmarketinških izkušenj, povezanih z uporabo zdravila Protopy, so poročali o posameznih primerih malignih obolenj (vključujočih kožni rak, kožni limfom celic T (CTCL, *Cutaneous T-Cell Lymphoma*), ne-Hodgkinov limfom (NHL) in sistemska maligna obolenja). Predloženi podatki niso pokazali nedvoumne povezave z limfomom ali katerim drugim malignim obolenjem. Kljub temu pa se zdi, da se bolniki s CTCL pojavljajo v večjem številu, kot bi pričakovali. CHMP se je strinjal, da je diagnozo teh kožnih malignih obolenj težko postaviti ter da so ta obolenja lahko podobna atopičnemu dermatitisu. Vendar pa je CHMP, na podlagi pregleda razpoložljivih podatkov, ocenil, da vseh primerov ni mogoče obravnavati kot predhodno obstoječa maligna obolenja ter da povezave s takrolimusom v določenih primerih ni mogoče izključiti.

V zvezi s kožnim rakom je CHMP sklenil, da ni verjetno, da bi zdravljenje s takrolimusom povzročilo tovrstna kožna maligna obolenja. Vendar pa glede na to, da takrolimus učinkuje na podlagi supresije celic T, ki so vključene v delovanje imunskega sistema, obstaja možnost, da bi takrolimus lahko imel učinek na obnašanje kožnih lezij, ki so bodisi predmaligna obolenja ali primeri malignega obolenja v zgodnji fazi. Način delovanja takrolimusa naj bi bil po navedbah zaviranje od kalcija odvisnih poti prevajanja v celicah T, kar prepreči transkripcijo in sintezo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 ter drugih citokinov. Ker je takrolimus učinkovit imunosupresiv, ki deluje preko supresije limfocitov T v koži, je bil CHMP mnenja, da učinka takrolimusa na razvoj ali napredovanje različnih kožnih lezij ni mogoče izključiti.

Po pregledu razpoložljivih podatkov je CHMP sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Protopy mogoče oceniti kot ugodno. Za upoštevanje varnostnih pomislov v zvezi s primeri malignih obolenj je CHMP zaključil, da je treba v informacije o zdravilu vključiti opozorila, ki bodo odražala primere malignih obolenj ter potrebo po spremljanju bolnikov, zdravljenih z zdravilom Protopy. Da bi zmanjšali verjetnost napačno postavljenih diagnoz in v večji meri zagotovili ustrezno uporabo zdravila, je CHMP poudaril, da morajo informacije o zdravilu odražati zahtevo po tem, da začetno diagnozo postavi in zdravilo uvede zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju atopičnega dermatitisa. Poleg tega je CHMP sklenil, da se zdravila Protopy ne sme uporabljati pri odraslih ali otrocih z oslabljenim imunskim sistemom ter da se ga ne sme nanašati na lezije, ki so ocenjene kot potencialno maligne ali predmaligne, in da je potrebno limfadenopatije, prisotne ob začetku zdravljenja, raziskati in nadzorovati.

CHMP je tudi izrazil zaskrbljenost v zvezi s stopnjo uporabe zdravila Protopy pri otrocih, starih manj kot dve leti (uporaba ni odobrena), pri katerih se imunski sistem šele razvija. Iz tega razloga je CHMP zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom sprejme ustrezne ukrepe, da bi tako zagotovil, da se zdravilo Protopy v tej starostni skupini ne uporablja.

Poleg tega je CHPM sklenil, da so potrebni nadaljnji podatki za boljšo oceno dolgoročne varnosti uporabe zdravila Protopy glede na njegovo povezavo z malignimi obolenji. CHMP je odobril potekajočo pripravo registrske študije, ki jo je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom – raziskava APPLES (pediatrični register). CHMP je zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posreduje 6 mesečna poročila o stanju na področju pridobivanja udeležencev v okviru te raziskave. CHMP je tudi sklenil, da je tveganje za kožna maligna obolenja potrebno oceniti s kontroliranimi študijami primerov. Nadalje je CHMP sklenil, da je treba potencialno vlogo takrolimusa pri patogenezi CTCL nadalje raziskati v okviru študij mehanizma delovanja.

## **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO**

### **Ker**

- je Odbor obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Protopy.
- je Odbor vzel na znanje, da so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Protopy, poročali o primerih malignih obolenj (vključujočih kožni rak in limfom). CHMP je na podlagi razpoložljivih podatkov (vključujočih predklinične, klinične in epidemiološke podatke) zaključil, da potencialne povezave z uporabo zdravila Protopy ni mogoče izključiti in da je zaradi tega potrebno zbrati dodatne podatke, ki bi zagotovili sprejemljiv dolgoročni varnostni profil.
- je Odbor posledično sklenil, da je potrebno v Povzetek glavnih značilnosti zdravila in ustrezne razdelke Navodil za uporabo za zdravilo Protopy vključiti naslednje informacije:
  - Zdravljenje z zdravilom Protopy sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in z zdravljenjem atopičnega dermatitisa.
  - Zdravljenje mora potekati z vmesnimi prekinitvami in ne kontinuirano.
  - Opozorilo, ki bo poudarilo, da takrolimusa ni dovoljeno nanašati na lezije, ki so ocenjene kot potencialno maligne ali predmaligne.
  - Zdravila Protopy se ne sme uporabljati pri odraslih ali otrocih z oslabljenim imunskim sistemom.
  - Opozorilni nasvet, da je potrebno raziskati in nadzorovati limfadenopatije, prisotne pred začetkom zdravljenja.
  - Navedbo, da zdravila Protopy ni dovoljeno uporabljati pri otrocih, starih manj kot 2 leti.
  - Navedbo, ki odraža primere malignih obolenj, o katerih so poročali v postmarketinškem obdobju.

CHMP je priporočil dopolnitev pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Protopy. Revidiran Povzetek glavnih značilnosti zdravila je na voljo v Dodatku I, revidirana Navodila za uporabo pa v Dodatku IIIB.