

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN

Protopy är ett dermatologiskt läkemedel som innehåller calcineurinhämmaren takrolimus i koncentrationen 0,1 procent eller 0,03 procent. Protopy 0,1 procent är indicerat för behandling av måttlig till svår atopisk dermatit (AD) hos vuxna som inte svarar adekvat på eller är intoleranta mot konventionella behandlingar. Protopy 0,03 procent är indicerat för behandling av måttlig till svår AD hos vuxna eller barn (2 år eller äldre) vilka inte har svarat adekvat på konventionella behandlingar.

Med anledning av den potentiella risken för maligniteter begärde Europeiska kommissionen den 21 april 2005 ett yttrande från CHMP angående nytta/riskförhållandet för Protopy. Efter denna begäran granskade CHMP tillgängliga data gällande denna säkerhetsfråga, inklusive rapporter efter marknadsföringen, data från icke-kliniska studier, kliniska studier och epidemiologiska studier.

Lymfom är en erkänd och listad biverkning av systemiskt administrerade calcineurinhämmare. Man tror att denna effekt medieras av den immunsuppression som uppstår till följd av systemisk behandling med produkten. Den systemiska exponeringen är begränsad vid topisk användning av takrolimus, men en lokal immunsuppressiv effekt i huden kan inte uteslutas.

Fallrapporter på maligniteter (inklusive hudcancer, kutant T-cellslymfom (CTCL), non-Hodgkin-lymfom (NHL) och systemiska maligniteter) har erhållits under klinisk utveckling och från erfarenhet efter marknadsföring i samband med användning av Protopy. Framlagda data visade inget klart samband med lymfom eller någon malignitet. Det verkade emellertid förekomma ett ökat antal patienter med CTCL, i förhållande till vad som skulle vara förväntat. CHMP höll med om att diagnosen av dessa hudmaligniteter är svår och kan likna AD. Efter att ha granskat tillgängliga data drog CHMP emellertid slutsatsen att alla fall inte kunde anses vara fall med redan befintlig malignitet och ett samband med takrolimus kunde inte uteslutas i vissa fall.

När det gällde hudcancer drog CHMP slutsatsen att behandling med takrolimus troligtvis inte hade orsakat dessa hudmaligniteter. Med hänsyn till att takrolimus verkar genom sin suppression av T-celler som är involverade i immunologisk övervakning, är det emellertid möjligt att takrolimus kan ha en effekt på uppträdandet hos kutana lesioner som antingen är premaligna eller fall av tidig malignitet. Takrolimus verkningsmekanism har konstaterats vara hämning av kalciumberoende signaltransduktionsvägar i T-celler, vilket medför att transkription och syntes av IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 och andra cytokiner förhindras. Eftersom takrolimus är ett effektivt immunsuppressivt medel, som verkar genom suppression av T-lymfocyter i huden, ansåg CHMP att en effekt av takrolimus på utvecklingen eller progressionen av olika hudlesioner inte kunde uteslutas.

Efter att ha granskat tillgängliga data drog CHMP slutsatsen att balansen mellan risker och nytta för Protopy kunde anses vara fördelaktig. När det gällde säkerhetsfrågorna i samband med fallen av malignitet drog CHMP slutsatsen att varningar som speglar fallen av malignitet och behovet av övervakning av patienter som behandlas med Protopy bör inkluderas i produktinformationen. För att minska sannolikheten för feldiagnos och för att på ett bättre sätt säkerställa riktig användning av läkemedlet, betonade CHMP att produktinformationen bör spegla att den första diagnosen och den första förskrivningen ska ske av läkare med erfarenhet av behandling av AD. Dessutom drog CHMP slutsatsen att Protopy inte ska användas till immunkomprometterade vuxna eller barn, att Protopy inte ska appliceras på lesioner som anses vara potentiellt maligna eller premaligna och att lymfadenopati som förekommer vid behandlingens påbörjande ska undersökas och hållas under uppsikt.

CHMP uttryckte också oro för graden av användning av Protopy till barn under 2 års ålder (inte godkänt) när immunsystemet fortfarande utvecklas. CHMP begärde därför att innehavaren av godkännande för försäljning skulle vidta lämpliga åtgärder för att säkerställa att Protopy inte används i denna åldersgrupp.

Dessutom drog CHMP slutsatsen att det behövs ytterligare data för att bättre få fram långtidssäkerheten för Protopy med avseende på dess samband med maligniteter. CHMP uttalade sitt gillande av den pågående registerstudien som presenterades av innehavaren av godkännande för försäljning – APPLES-studien (pediatriskt register). CHMP begärde att innehavaren av godkännande för försäljning skulle presentera 6 månatliga uppdateringar av rekryteringsstatus för denna studie. CHMP drog även slutsatsen att risken för kutana maligniteter bör utvärderas genom fall-kontrollstudier. CHMP drog även slutsatsen att takrolimus potentiella roll i patogenesen vid CTCL bör undersökas ytterligare genom mekanistiska studier.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN OCH BIPACKSEDELN

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat proceduren i artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Protopy.
- Kommittén har bekräftat att fall av malignitet (inklusive hudcancer och lymfom) har rapporterats hos patienter som behandlats med Protopy. Med hänsyn till tillgängliga data (omfattande prekliniska, kliniska och epidemiologiska) har CHMP dragit slutsatsen att ett eventuellt samband med användning av Protopy inte kan uteslutas och därför behövs ytterligare data för att säkerställa en acceptabel profil för långtidssäkerhet.
- Till följd av detta har kommittén dragit slutsatsen att följande information bör inkluderas i produktresumén och relevanta avsnitt i bipacksedeln för Protopy:
 - Behandling med Protopy ska endast påbörjas av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av atopisk dermatit.
 - Behandlingen ska vara periodisk och inte kontinuerlig.
 - En formulering som betonar att takrolimus inte ska appliceras på lesioner som anses vara potentiellt maligna eller premaligna.
 - Protopy ska inte användas till immunkomprometterade vuxna eller barn.
 - En varning som talar om att all lymfadenopati, som förekommer före behandlingens påbörjande, ska undersökas och hållas under observation.
 - En uppgift om att Protopy inte ska användas till barn under 2 år.
 - En uppgift som speglar fallen av malignitet som rapporterats efter marknadsföringen.

CHMP har förordat ändring av villkoren för godkännande för försäljning av Protopy. Den ändrade produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilaga I respektive IIIB.