

# **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PRESENTADOS POR LA EMEA PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO**

## **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS**

### **RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA**

Protopy es un medicamento dermatológico que contiene tacrolimus, un inhibidor de la calcineurina, en concentraciones de 0,1% y 0,03%. Protopy 0,1% está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o no toleran los tratamientos convencionales; Protopy 0,03% está indicado para el tratamiento de la DA moderada o grave en adultos o niños (a partir de 2 años de edad) que no consiguen una respuesta adecuada a los tratamientos convencionales.

El 21 de abril de 2005 la Comisión Europea, en vista del posible riesgo de enfermedades malignas, solicitó un dictamen del CHMP sobre la relación beneficio/riesgo de Protopy. Tras recibir esa solicitud, el CHMP examinó los datos disponibles sobre esta cuestión relativa a la seguridad, entre ellos informes posteriores a la comercialización, datos procedentes de estudios no clínicos, ensayos clínicos y estudios epidemiológicos.

El linfoma es un efecto adverso reconocido y mencionado de los productos administrados por vía sistémica que contienen inhibidores de la calcineurina. Se cree que este efecto está mediado por la inmunosupresión causada por el tratamiento sistémico con el producto. Aunque la exposición sistémica es limitada con el uso tópico del tacrolimus, no se puede descartar un efecto inmunosupresor local sobre la piel.

Se han recibido informes de casos de enfermedades malignas (como cáncer de piel, linfoma cutáneo de células T (LCCT), linfoma no Hodgkin (LNH) y enfermedades malignas sistémicas) durante el desarrollo clínico y la experiencia posterior a la comercialización en relación con el uso de Protopy. Aunque los datos presentados no indicaban una asociación clara con el linfoma u otras enfermedades malignas, el número de pacientes con LCCT sí que parecía mayor de lo esperado. El CHMP consideró que el diagnóstico de estas enfermedades cutáneas malignas es difícil y puede confundirse con la DA. Ahora bien, tras examinar los datos disponibles, el CHMP concluyó que no todos los casos podían considerarse como casos de enfermedad maligna preexistente y que en algunos de ellos no podía descartarse una asociación con el tacrolimus.

Con respecto al cáncer de piel, el CHMP concluyó que era poco probable que el tratamiento con tacrolimus hubiera causado esas enfermedades cutáneas malignas. No obstante, considerando que el tacrolimus es eficaz porque inhibe las células T implicadas en la vigilancia inmune, es posible que afectara al comportamiento de las lesiones cutáneas que fueran premalignas o casos de enfermedad maligna incipiente. El mecanismo de acción del tacrolimus se atribuye a la inhibición de las vías de transmisión de señales dependientes del calcio en las células T, impidiendo con ello la transcripción y la síntesis de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 y otras citoquinas. Puesto que el tacrolimus es un eficaz inmunosupresor que actúa inhibiendo los linfocitos T en la piel, el CHMP estimó que no podía descartarse un efecto del tacrolimus sobre el desarrollo o la progresión de algunas lesiones cutáneas.

Tras examinar los datos disponibles, el CHMP concluyó que la relación beneficio/riesgo de Protopy es favorable. Para abordar las cuestiones relativas a la seguridad planteadas por los casos de enfermedades malignas, el CHMP concluyó que en la información del producto se deben incluir advertencias que reflejen esos casos de enfermedades malignas y la necesidad de vigilar a los pacientes tratados con Protopy. Para reducir la probabilidad de un diagnóstico erróneo y para garantizar mejor el uso adecuado del medicamento, el CHMP insistió en que en la información del producto se advierta de que el diagnóstico inicial y la prescripción inicial deben ser realizados por médicos con experiencia en el tratamiento de la DA. Asimismo, el CHMP concluyó que Protopy no debe utilizarse en adultos o niños

inmunodeprimidos, ni aplicarse en lesiones que se consideren potencialmente malignas o premalignas, y que cualquier linfadenopatía presente al inicio del tratamiento debe ser investigada y vigilada.

El CHMP expresó también su preocupación por el grado de uso de Protopy en niños menores de 2 años (no autorizado) cuando el sistema inmune está todavía desarrollándose. Por consiguiente, el CHMP solicitó al titular de la autorización de comercialización que adoptara las medidas oportunas para asegurar que Protopy no sea utilizado en ese grupo de edad.

Además, el CHMP concluyó que se necesitaban datos adicionales para evaluar mejor la seguridad a largo plazo de Protopy en relación con las enfermedades malignas. El CHMP respaldó el estudio de registro en curso presentado por el titular de la autorización de comercialización, denominado estudio APPLES (registro pediátrico). El CHMP solicitó al titular de la autorización de comercialización la presentación de actualizaciones semestrales de la situación de reclutamiento de este estudio. El CHMP concluyó asimismo que el riesgo de enfermedades cutáneas malignas debe evaluarse por medio de estudios de casos y controles, y que el posible papel del tacrolimus en la patogénesis del LCCT debe investigarse más a fondo por medio de estudios mecanísticos.

## **MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO**

### **Considerando**

- que el CHMP ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para Protopy;
- que el CHMP ha reconocido la notificación de casos de enfermedades malignas (entre ellas, cáncer de piel y linfomas) en pacientes tratados con Protopy; que, tras examinar los datos disponibles (preclínicos, clínicos y epidemiológicos) ha concluido que no puede descartarse una posible relación con el uso de Protopy y que, por tanto, se necesitan datos adicionales para garantizar un perfil de seguridad aceptable a largo plazo;
- que, en consecuencia, el CHMP ha concluido que debe incluirse la siguiente información en el Resumen de las Características del Producto y en las secciones correspondientes del prospecto de Protopy:
  - El tratamiento con Protopy debe ser prescrito únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la dermatitis atópica.
  - El tratamiento debe ser intermitente y no continuo.
  - Una declaración en la que se destaque que no se debe aplicar tacrolimus a lesiones consideradas como posiblemente malignas o premalignas.
  - No se debe utilizar Protopy en adultos o niños inmunodeprimidos.
  - Un aviso para que se investigue y vigile cualquier linfadenopatía presente antes de iniciar el tratamiento.
  - Una declaración de que no se debe utilizar Protopy en niños menores de 2 años.
  - Una declaración que refleje los casos de enfermedades malignas notificados en la etapa posterior a la comercialización.

El CHMP recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización para Protopy, a cuyo efecto se incluyen el Resumen de las Características del Producto y el prospecto modificados en los Anexos I y IIIB, respectivamente.

Medicamento con autorización anulada