

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Protopy on ihotautilääkevalmiste, joka sisältää kalsineuriini-inhibiittori takrolimuusia 0,1 %:n ja 0,03 %:n pitoisuuksina. Protopy 0,1%:n käyttöaiheeksi on ilmoitettu kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoito aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista tai joille konventionaaliset hoidot eivät sovi, ja Protopy 0,03%:n käyttöaiheeksi on ilmoitettu kohtalaisen vaikean ja vaikean atooppisen ihottuman hoito aikuisille tai lapsille (2-vuotiaat tai sitä vanhemmat), jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta tavanomaisista hoidoista.

Euroopan komissio pyysi mahdollisen maligniteettiriskin vuoksi 21. huhtikuuta 2005 CHMP:ltä lausuntoa Protopyn hyöty-riskiprofiilista. Pyynnön saatuaan CHMP tutki tästä turvallisuusnäkökohdasta saatavilla olevia tietoja, kuten myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä ilmoituksia sekä muista kuin kliinisistä, kliinisistä ja epidemiologisista tutkimuksista saatuja tietoja.

Lymfooma on systeemisesti käytettävien kalsineuriini-inhibiittorivalmisteiden tunnustettu ja listattu haittavaikutus. Tämän vaikutuksen arvellaan liittyvän systeemisen tällä lääkevalmisteella hoidon aiheuttamaan immunosuppressioon. Systeeminen altistus on rajallinen takrolimuusin paikallisessa käytössä, mutta paikallista immunosuppressiivista vaikutusta ihoon ei voida sulkea pois.

Kliinisen kehityksen aikana ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatujen kokemusten perusteella on ilmoitettu maligniteettitapauksista Protopyn käytön yhteydessä (näihin kuuluvat ihosyöpä, ihon T-solulymfooma (CTCL), non-Hodgkinin lymfooma (NHL) ja systeemiset maligniteetit). Toimitetut tiedot eivät osoittaneet selkeää yhteyttä lymfoomaan tai mihinkään maligniteettiin. CTCL:ää sairastavien potilaiden määrä näytti kuitenkin nousevan odotettua suuremmaksi. CHMP myönsi, että kyseisten ihon maligniteettien diagnosointi on vaikeaa ja että niiden taustalla saattaa olla atooppinen ihottuma. CHMP päätteli kuitenkin tutkittuaan saatavilla olevat tiedot, ettei kaikkia tapauksia voida pitää aiemmin ilmenneinä maligniteetteina ja ettei yhteyttä takrolimuusiin voida sulkea pois tietyissä tapauksissa.

CHMP katsoi ihosyöpien osalta, ettei takrolimuusihoito ollut todennäköisesti aiheuttanut kyseisiä ihon maligniteetteja. Koska takrolimuusi vaikuttaa estämällä immuuniväliväylyntöön osallistuvien T-solujen toimintaa, on kuitenkin mahdollista, että takrolimuusi saattaa vaikuttaa sellaisten iholeesioiden käyttäytymiseen, jotka ovat olleet joko premaligneja tai varhaisessa vaiheessa olevia maligniteetteja. Takrolimuusin on ilmoitettu vaikuttavan siten, että se inhiboi kalsiumista riippuvia T-solujen signaalinvälitysjärjestelmiä, jolloin IL-2:n, IL-3:n, IL-4:n, IL-5:n ja muiden sytokiinien transkriptio ja synteesi estyvät. Koska takrolimuusi on tehokas immunosuppressori, joka estää T-solujen toimintaa iholla, CHMP oli sitä mieltä, ettei takrolimuusin vaikutusta erilaisten iholeesioiden kehittymiseen tai etenemiseen voida sulkea pois.

CHMP päätteli tutkittuaan saatavilla olevat tiedot, että Protopyn riski-hyötysuhde on positiivinen. Jotta maligniteettitapauksiin liittyvät turvallisuusnäkökohdat voitaisiin ottaa huomioon, CHMP katsoi, että tuotetietoihin tulisi lisätä varoituksia, joissa tuodaan esille maligniteettitapaukset ja Protopylla hoidettavien potilaiden seurannan tarve. Jotta voitaisiin vähentää väärin diagnoosien todennäköisyyttä ja varmistaa entistä paremmin lääkevalmisteen asianmukainen käyttö, CHMP korosti, että tuotetiedoissa tulisi tuoda esille, että ainoastaan lääkäreiden, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman hoidosta, tulisi tehdä alustava diagnoosi ja määrätä lääke ensimmäisen kerran. CHMP katsoi vielä, ettei Protopya tulisi käyttää immuunipuutteisille aikuisille tai lapsille ja ettei Protopya tulisi levittää leesioihin, joita pidetään mahdollisesti maligneina tai premaligneina, ja että hoidon aloittamista edeltävä lymfadenopatia olisi tutkittava ja sitä olisi seurattava.

CHMP oli myös huolestunut Protopyn käytön yleisyydestä alle 2-vuotiailla lapsilla (ei hyväksytty), kun immuunijärjestelmä on vasta kehittymässä. CHMP pyysikin myyntiluvan haltijaa toteuttamaan asianmukaiset toimenpiteet sen varmistamiseksi, ettei Protopya käytetä tässä ikäryhmässä.

CHMP katsoi tämän lisäksi, että Protopyn pitkäaikaisesta turvallisuudesta tarvitaan lisätietoja, kun on kyse sen yhteydestä maligniteetteihin. CHMP suhtautui myönteisesti myyntiluvan haltijan esittelemään jatkuvaan rekisteritutkimukseen, APPLES-tutkimukseen (pediatrinen rekisteri). CHMP pyysi myyntiluvan haltijaa antamaan puolen vuoden välein tietoa tämän tutkimuksen etenemisestä. CHMP katsoi edelleen, että ihon maligniteettien riskiä olisi arvioitava tapaus-verrokkitutkimuksilla. CHMP totesi myös, että takrolimuusin mahdollista osuutta CTCL:n patogeneesissä olisi tutkittava lisää mekanistisissa tutkimuksissa.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE Otaen huomioon, että

- komitea on soveltanut asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklassa tarkoitettua menettelyä Protopyn osalta
- komitea on todennut, että Protopylla hoidettavilla potilailla on ilmoitettu maligniteettitapauksista (näihin kuuluvat ihosyöpä ja lymfooma); CHMP on päätellyt saatavilla olevien tietojen (kuten esikliinisten, kliinisten ja epidemiologisten tietojen) perusteella, ettei mahdollista yhteyttä Protopyn käyttöön voida sulkea pois ja että hyväksyttävän pitkäaikaisen turvallisuusprofiilin varmistamiseksi tarvitaan siten lisätietoja
- komitea on tämän vuoksi päätellyt, että Protopyn valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluviin kohtiin olisi lisättävä seuraavat tiedot:
 - ainoastaan sellaisten lääkäreiden, joilla on kokemusta atooppisen ihottuman diagnosoinnista ja hoidosta, tulisi aloittaa Protopy-hoito
 - hoidon tulisi olla ajoittaista eikä jatkuvaa
 - maininta siitä, ettei takrolimuusia tulisi levittää leesioihin, joita pidetään mahdollisesti maligneina tai premaligneina
 - Protopya ei tulisi käyttää immuunipuutteisille aikuisille tai lapsille
 - varoitus siitä, että mahdollinen hoidon aloittamista edeltävä lymfadenopatia olisi tutkittava ja sitä olisi seurattava
 - maininta siitä, ettei Protopya tulisi käyttää alle 2-vuotiaille lapsille
 - maininta, jossa tuodaan esille myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut maligniteettitapaukset,

CHMP suositteli myyntiluvan ehtojen muuttamista Protopyn osalta, jonka tarkistettu valmisteyhteenvedo esitetään liitteessä I ja tarkistettu pakkausseloste liitteessä IIIB.