

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU VĒRTĒŠANAS AĢENTŪRA

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VISPĀRĒJAIS ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS

Protopy ir dermatoloģiskas zāles, kas satur kalcineirīna inhibitoru takrolimu 0,1 % vai 0,03 % koncentrācijā. *Protopy* 0,1 % ir indicēts vidēji līdz smagi izteikta atopiskā dermatīta (AD) ārstēšanai pieaugušajiem, kam nav adekvāta reakcija uz parasto terapiju vai tās nepanesamība, bet *Protopy* 0,03 % ir indicēts vidēji līdz smagi izteikta AD ārstēšanai bērniem (no 2 gadu vecuma), kam nav adekvāta reakcija uz parasto terapiju.

Sakarā ar potenciālo ļaundabīgo audzēju risku, 2005. g. 21. aprīlī Eiropas Komisija pieprasīja CHMP slēdzienu par *Protopy* ieguvuma/riska attiecību. Pēc šī pieprasījuma CHMP pārskatīja pieejamos datus par šo nekaitīguma jautājumu, ietverot pēcreģistrācijas ziņojumus, datus, kas iegūti preklīniskajos pētījumos, klīniskajos pētījumos un epidemioloģiskajos pētījumos.

Linfoma ir zināma un aprakstos iekļauta sistēmiski ievadītu zāļu - kalcineirīna inhibitoru – nevēlama blakusparādība. Uzskata, ka šo parādību izraisa imūndepresija, kas rodas šo zāļu sistēmiskas ievadīšanas rezultātā. Sistēmisko iedarbību novērš ar takrolīma lokālo pielietojumu, tomēr nevar izslēgt lokālo imūndepresīvo ietekmi uz ādu.

Klīnisko pētījumu periodā un pēcreģistrācijas novērojumos ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem (tostarp ādas vēzi, ādas T šūnu limfomu (CTCL), ne-Hodžkina limfomu (NHL) un sistēmiskiem ļaundabīgiem audzējiem) saistībā ar *Protopy* lietošanu. Iesniegtie dati neuzrādīja noteiktu saistību ar limfomu vai kādu citu ļaundabīgo audzēju. Tomēr, liekas, ka ir lielāks, nekā būtu sagaidāms, ar CTCL slimojošu pacientu skaits. CHMP piekrita, ka šo ādas ļaundabīgo audzēju diagnoze ir sarežģīta un var atgādināt AD. Tomēr, pēc pieejamo datu izskatīšanas, CHMP secināja, ka ne visos gadījumos var uzskatīt, ka ļaundabīgo audzēju slimība ir pastāvējusi jau agrāk, un ka dažos gadījumos nevar izslēgt saistību ar takrolīmu.

Attiecībā uz ādas vēzi, CHMP secināja, ka ir maz ticams, ka ārstēšana ar takrolīmu ir izsaukusi šos ļaundabīgos audzējus. Tomēr, ņemot vērā, ka takrolīms iedarbojas, nomācot T šūnas, kas ir iesaistītas imunitātes sardzē, ir iespējams, ka takrolīms var ietekmēt ādas bojājumus, kas ir vai nu pirmsmalignantā fāzē vai agrīnā ļaundabīgā audzēja fāzē. Ir zināms, ka takrolīma iedarbība notiek, inhibējot no kalcija atkarīgus signālu pārvades ceļus T šūnās, kā rezultātā tiek novērsta IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 un citu citokīnu transkripcija un sintēze. Tā kā takrolīms ir efektīvs imūndepresants, kas darbojas, nomācot ādā T limfocītus, CHMP uzskatīja, ka nevar izslēgt takrolīma ietekmi uz dažādu ādas bojājumu veidošanos vai attīstību.

Pēc pieejamo datu pārskatīšanas CHMP secināja, ka *Protopy* risku un ieguvumu attiecība ir uzskatāma par labvēlīgu. Lai risinātu nekaitīguma jautājumu attiecībā uz ļaundabīgo audzēju gadījumiem, CHMP secināja, ka informācijā par zālēm ir jāiekļauj brīdinājumi, kas atspoguļo ļaundabīgo audzēju gadījumus un nepieciešamību monitorēt pacientus, kas ārstēti ar *Protopy*. Lai samazinātu nepareizas diagnozes iespējamību un lai labāk nodrošinātu zāļu pareizu lietošanu, CHMP uzsvēra, ka informācijai par zālēm ir jāatspoguļo tas, sākotnējo diagnozi un sākotnējo priekšrakstu ir jāveic ārstam ar pieredzi AD ārstēšanā. Papildus tam, CHMP secināja, ka *Protopy* nedrīkst lietot pieaugušajiem vai bērniem ar imunitātes traucējumiem, un ka *Protopy* nedrīkst lietot uz bojājumiem, kas uzskatāmi par potenciāli ļaundabīgiem vai ir pirmsmalignantā fāzē, un kā limfadenopātija, ja tāda ir, terapiju uzsākot, ir jāizpēta un jāuzrauga.

CHMP izteica arī bažas par *Protopy* lietošanu bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem (nav atļauta), kad imūnsistēma joprojām attīstās. Tāpēc CHMP pieprasīja, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks veic atbilstošus pasākumus, kas nodrošinātu *Protopy* nelietošanu šajā vecuma grupā.

Papildus tam CHMP secināja, ka ir vajadzīgi papildu dati, lai labāk noskaidrotu *Protopy* ilglaicīgo nekaitīgumu attiecībā uz tā saistību ar ļaundabīgiem audzējiem. CHMP atbalstīja notiekošo reģistra izpēti, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks –pētījumu APPLES (pediatriiskajam reģistram). CHMP pieprasīja, lai reģistrācijas apliecības īpašnieks ik 6 mēnešus iesniedz aktualizētus datus, par šajā pētījumā iesaistīto stāvokli. CHMP secināja arī, ka ādas ļaundabīgo audzēju risks ir jānovērtē, izpētot slimības vēstures. CHMP secināja arī, ka takrolima potenciālā loma CTCL patogēnēzē ir jāizpēta tālāk ar mehānisma pētījumiem.

PAMATS ZĀĻU APRAKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM

Ņemot vērā, ka

- Komiteja izskatīja procedūru par *Protopy* saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu
- Komiteja apstiprināja, ka ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem (tostarp ādas vēzi un limfomu) pacientiem, kas ārstēti ar *Protopy*. Ņemot vērā pieejamos datus (tostarp preklimiskos, klīniskos un epidemioloģiskos), CHMP secināja, ka nav izslēdzama potenciāla saistība ar *Protopy* lietošanu, un tāpēc ir vajadzīgi papildu dati, lai nodrošinātu pieņemamu ilglaicīga nekaitīguma profilu.
- Tā rezultātā Komiteja secināja, ka *Protopy* zāļu aprakstā un saistītajās lietošanas instrukcijas nodaļās ir jāiekļauj šāda informācija:
 - ārstēšanu ar *Protopy* drīkst uzsākt tikai ārsti ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnozē un ārstēšanā;
 - ārstēšanu ir jāveic ar pārtraukumiem un tā nedrīkst būt nepārtraukta;
 - paziņojums, kas uzsver, ka takrolimu nedrīkst lietot uz bojājumiem, kas ir uzskatāmi par potenciāli ļaundabīgiem vai premalignantiem;
 - *Protopy* nedrīkst lietot pieaugušajiem vai bērniem ar imunitātes traucējumiem;
 - brīdinājums, kas norāda, ka pirms terapijas uzsākšanas esoša limfadenopātija ir jāizpēta un jāturpina izvērtēt;
 - paziņojums, ka *Protopy* nedrīkst lietot bērniem, kas ir jaunāki par 2 gadiem;
 - paziņojums, kas atspoguļo par pēcreģistrācijas periodā novērotajiem ļaundabīgo audzēju gadījumiem.

CHMP ieteica izmaiņas *Protopy* reģistrācijas apliecības noteikumos, kas atspoguļotas pārskatītajā zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā, kuras izklāstītas, attiecīgi, I un IIIB pielikumā.