

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Elidel, 10 mg/g, krem (Pimecrolimusum)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Elidel, 10 mg/g, krem. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Elidel, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Elidel.

Charakterystyka produktu leczniczego Elidel i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Elidel powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Elidel.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Elidel zarejestrowany do stosowania u pacjentów w wieku od 3 miesięcy z łagodnym lub umiarkowanym atopowym zapaleniem skóry, gdy nie zaleca się miejscowego stosowania glikokortykosteroidów lub nie jest ono możliwe. Moga to być następujące przypadki:

- nietolerancja miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów,
- brak reakcji na stosowane miejscowo glikokortykosteroidy,
- stosowanie na skórę twarzy i szyi, gdzie długotrwałe przerywane leczenie glikokortykosteroidami może być niewłaściwe.

(patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera pimecrolimus jako substancję czynną, podawany jest na skórę.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Elidel, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku produktu leczniczego Elidel powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Elidel to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Elidel. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	• Stosowanie poza wskazaniami, innymi niż atopowe zapalenie skóry
Istotne potencjalne ryzyka	• Nowotwory skóry • Chłoniaki (ogólnoustrojowe działanie immunosupresyjne) • Inne nowotwory (inne niż chłoniaki i nowotwory skóry)
Brakujące informacje	Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie poza wskazaniami, innymi niż atopowe zapalenie skóry	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Analiza przypadków zastosowania we wskazaniach innych niż atopowe zapalenie skóry w firmowej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa i bazie danych Eudravigilance. Implementacja materiałów edukacyjnych dla lekarzy przepisujących lek. Na podstawie danych pochodzących z wielu źródeł, takich jak niekliniczne wyniki potwierdzone danymi klinicznymi, badaniami klinicznymi, epidemiologicznymi i spontaniczne źródła danych, w tym opublikowana literatura oraz ze względu na możliwe niepożądane wyniki kliniczne miejscowe działanie immunosupresyjne (zakażenia skórne) zostało sklasyfikowane jako ważne zidentyfikowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	nie dotyczy

Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Materiały edukacyjne (tylko dla krajów z wysoką liczbą zastosowań poza wskazaniami rejsteracyjnymi) dla lekarzy przepisujących lek.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Monitorowanie stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, innymi niż atopowe zapalenie skóry, w okresowych raportach bezpieczeństwa (PSUR).

1.1. Istotne potencjalne Nowotwór skóry	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Na podstawie danych pochodzących z wielu źródeł, takich jak niekliniczne wyniki potwierdzone danymi klinicznymi, badaniami klinicznymi, epidemiologicznymi i spontaniczne źródła danych, w tym opublikowana literatura oraz ze względu na możliwe niepożądane wyniki kliniczne miejscowe działanie immunosupresyjne (zakażenia skórne) zostało sklasyfikowane jako ważne potencjalne ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z obniżoną odpornością, pacjenci z ostrym skórnymi infekcjami wirusowymi, pacjenci z zespołem Nethertona, pacjenci z poważnie zaognioną lub uszkodzoną skórą (np. erytrodermia), pacjenci z potencjalnie złośliwymi lub złośliwymi zmianami skórnymi.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Początkowo (od 2006 r.) co dwa lata, od 2012 r. coroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa przez niezależny Komitet Monitorujący Bezpieczeństwo Danych (Data Safety Monitoring Board, DSMB) przeprowadzana w związku z zaleceniami końcowego raportu oceniającego (Final Assessment Report, FAR) wersji 7 Planu Zarządzania Ryzykiem. W czasie objętym raportowaniem

	zaproponowano zmianę częstotliwości spotkań DSMB na trzyletnie, jeśli liczba przypadków nowotworów złośliwych zgłaszanych po zastosowaniu pimekrolimus nie przekraczają dwóch przypadków w roku kalendarzowym. Niemniej jednak zespół Viatris powinien przekazywać DSMB krótkie roczne sprawozdanie obejmujące nowe zgłoszone przypadki i podsumowanie najnowszych danych z literatury. • Półroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzona przez PEER DSBM.
--	--

Istotne potencjalne immunosupersyjne)	ryzyko: Chłoniaki (ogólnoustrojowe działanie
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Na podstawie danych pochodzących z wielu źródeł, takich jak niekliniczne wyniki potwierdzone danymi klinicznymi, badaniami klinicznymi, epidemiologicznymi i spontaniczne źródła danych, w tym opublikowana literatura oraz ze względu na możliwe niepożądane wyniki kliniczne miejscowe działanie immunosupresyjne (zakażenia skórne) zostało sklasyfikowane jako ważne potencjalne ryzyko. Chociaż badania na zwierzętach wykazały działanie rakotwórcze (chłoniak) po doustnym zastosowaniu inhibitorów kalcyneuryny nie ma dowodów ogólnoustrojowej immunosupresji u ludzi w przypadku ich stosowania miejscowego (Spergel i Leung 2006). Pomimo, że poziom pimekrolimusu we krwi po miejscowym zastosowaniu 1% kremu jest bardzo niski (maksimum 2,6 ng / ml w programie rejestracyjnym), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka ogólnoustrojowej immunosupresji i nowotworów złośliwych wynikających z mechanizmu działania leku in vitro i doświadczeń z tą grupą leków (miejscowe inhibitory kalcyneuryny) podawanych systemowo przy przeszczepach. W związku z tym ryzyko chłoniaka (szczególnie związanego z immunosupresją chłoniaka z komórek B, Epstein-Barr-pozytywnego) jest ściśle monitorowane w ramach nadzoru po wprowadzeniu leku do obrotu. Co jednak najważniejsze, ponowna ocena badania toksyczności doustnej u małpy 0370001 i ponowna ocena narażenia śledziony i węzła chłonnego (DMPK R1000544) ujawniły, że można ustalić następujący margines bezpieczeństwa dla ludzi: 33-krotny margines bezpieczeństwa w odniesieniu do narażenia ogólnoustrojowego, co jest znaczące. Podsumowując, miejscowe podanie 1% pimekrolimusu w kremie nie powoduje wystąpienia wysokich poziomów pimekrolimusu w lokalnych (drenujących) węzłach chłonnych ani w innych potencjalnych tkankach docelowych. Wzór ekspozycji tkanki po podaniu na skórę zasadniczo różni się od tego po doustnym zastosowaniu w dużych dawkach. W związku z tym potencjalne ryzyko chłoniaka po miejscowym zastosowaniu pimekrolimusu w kremie 1% musi być ocenione jako znacznie niższe niż uważano w czasie kiedy powstał pierwszy plan zarządzania ryzykiem dla tego leku (2006 przez Novartis). Ten wniosek wspierają wyniki badań epidemiologicznych, w których miejscowe podawanie pimekrolimusu nie było związane ze zwiększonym ryzykiem chłoniaka u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry (Arellano i in. 2005, Arellano i in. 2007, Arana i in. 2010). W rzeczywistości epidemiologiczne badania wskazują na zwiększone ryzyko chłoniaka w związku z samym atopowym zapaleniem skóry, szczególnie z jego ciężką postacią (Arana i in. 2010, Vajdic i in.2009).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z obniżoną odpornością (np. AIDS) lub cierpiący na istniejące przednowotworowe zmiany skórne (np. chłoniak skórny T-komórkowy).

Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - Początkowo (od 2006 r.) co dwa lata, od 2012 r. coroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa przez niezależny Komitet Monitorujący Bezpieczeństwo Danych (Data Safety Monitoring Board, DSMB) przeprowadzana w związku z zaleceniami końcowego raportu oceniającego (Final Assessment Report, FAR) wersji 7 Planu Zarządzania Ryzykiem. W czasie objętym raportowaniem zaproponowano zmianę częstotliwości spotkań DSMB na trzyletnie, jeśli liczba przypadków nowotworów złośliwych zgłaszanych po zastosowaniu pimekrolimusu nie przekraczają dwóch przypadków w roku kalendarzowym. Niemniej jednak zespół Viatris powinien przekazywać DSMB krótkie roczne sprawozdanie obejmujące nowe zgłoszone przypadki i podsumowanie najnowszych danych z literatury. - Półroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa przeprowadzona przez PEER DSBM. - Badanie ASM981C2311: Badanie PEER (ang. Pediatric Eczema Elective Registry; kod badania: ASM981C2311; badanie partnera (Bausch))

Istotne potencjalne ryzyko: Inne nowotwory (inne niż chłoniaki i nowotwory skóry)

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Na podstawie danych pochodzących z wielu źródeł, takich jak niekliniczne wyniki potwierdzone danymi klinicznymi, badaniami klinicznymi, epidemiologicznymi i spontaniczne źródła danych, w tym opublikowana literatura oraz ze względu na możliwe niepożądane wyniki kliniczne miejscowe działanie immunosupresyjne (zakażenia skórne) zostało sklasyfikowane jako ważne potencjalne ryzyko. Co najważniejsze, ponowna ocena badania toksyczności doustnej u małpy 0370001 i ponowna ocena narażenia śledziony i węzła chłonnego (DMPK R1000544) ujawniły, że można ustalić następujący margines bezpieczeństwa dla ludzi: 33-krotny margines bezpieczeństwa w odniesieniu do narażenia ogólnoustrojowego, co jest znaczące. Podsumowując, miejscowe podanie 1% pimekrolimusu w kremie nie powoduje wystąpienia wysokich poziomów pimekrolimusu w lokalnych
--	--

	(drenujących) węzłach chłonnych ani w innych potencjalnych tkankach docelowych. Wzór ekspozycji tkanki po podaniu na skórę zasadniczo różni się od tego po doustnym zastosowaniu w dużych dawkach. W związku z tym potencjalne ryzyko nowotworu po miejscowym zastosowaniu pimekrolimusu w kremie 1% musi być ocenione jako znacznie niższe niż uważano w czasie kiedy powstał pierwszy plan zarządzania ryzykiem dla tego leku (2006 przez Novartis).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z obniżoną odpornością.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: - Początkowo (od 2006 r.) co dwa lata, od 2012 r. coroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa przez niezależny Komitet Monitorujący Bezpieczeństwo Danych (Data Safety Monitoring Board, DSMB) przeprowadzana w związku z zaleceniami końcowego raportu oceniającego (Final Assessment Report, FAR) wersji 7 Planu Zarządzania Ryzykiem. W czasie objętym raportowaniem zaproponowano zmianę częstotliwości spotkań DSMB na trzyletnie, jeśli liczba przypadków nowotworów złośliwych zgłaszanych po zastosowaniu pimekrolimusu nie przekraczają dwóch przypadków w roku kalendarzowym. Niemniej jednak zespół Viatris powinien przekazywać DSMB krótkie roczne sprawozdanie obejmujące nowe zgłoszone przypadki i podsumowanie najnowszych danych z literatury. - Półroczna ocena wszystkich dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa z badania PEER (ang. Pediatric Eczema Elective Registry; kod badania: ASM981C2311) przez DSMB. - Badanie ASM981C2311: PEER (ang. Pediatric Eczema Elective Registry; badanie partnera (Bausch))
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: brak

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Następujące badania stanowią warunek rejestracji produktu leczniczego:

Badanie PEER (ang. Pediatric Eczema Elective Registry; kod badania: ASM981C2311)

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Elidel.