

Neotigason (asitreiini) 10 mg kapseli, kova
Neotigason (asitreiini) 25 mg kapseli, kova

Versio 3.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Psoriaasin vaikea-asteiset muodot mukaan lukien: erythroderminen psoriaasi ja lokalisoitunut tai generalisoitunut pustulaarinen psoriaasi; (krooninen vaikea-asteinen ihosairaus, jolle luonteenomaista ovat iholla esiintyvät punaiset laikut, joihin liittyy usein hopeanvalkoisia suomumaisia kuolleita ihosoluja)

Psoriaasi on pitkäaikainen ihosairaus, jota sairastaa noin 2–4 % länsimaiden väestöstä. Valkoihoiset ovat muita etnisiä ryhmiä alttiimpia sairaudelle.¹

Psoriaasi on usein perinnöllistä, mutta sen voivat laukaista tai oireita voivat pahentaa myös tupakointi, ylipaino, alkoholin kulutus, ruokavalio, infektiot, lääkitys ja stressaavat elämäntilanteet.²

Vaikka psoriaasi ei yleensä ole hengenvaarallinen sairaus, se on krooninen sairaus, jossa on remissiovaiheita ja vaiheita, jolloin tauti pahenee. Toisinaan hoidolla ei saavuteta hoitovastetta. Vaikea-asteisissa tapauksissa se voi edetä niveltulehduksiin. Noin 17–55 %:lla psoriaasin oireet helpottuvat eri pituisiksi jaksoiksi.⁵

Vaikea-asteiset keratinisaatiohäiriöt, kuten: synnynnäinen iktyoosi, pityriasis rubra pilaris, Darierin tauti, muut keratinisaatiohäiriöt, jotka voivat olla vastustuskykyisiä muille hoidoille (vaikeat sairaudet, joihin liittyy ihon kuivumista ja suomuisuutta).

Synnynnäinen iktyoosi

Ichthyosis vulgaris on synnynnäinen ihosairaus, jossa kuolleet ihosolut kerääntyvät ihon pintaan paksuiksi, kuiviksi suomiksi. Tautia esiintyy noin yhdellä 300 henkilöstä Yhdysvalloissa. Sitä esiintyy yhtä paljon kummallakin sukupuolella ja kaikissa etnisissä ryhmissä.

Sairaus todetaan yleisesti ensimmäisen elinvuoden aikana ja valtaosassa tapauksista 5. elinvuoteen mennessä. Ihon suomisuus lisääntyy yleensä murrosikään saakka, ja tämän jälkeen oireet yleisesti ottaen vähenevät iän myötä. Kyseessä on krooninen sairaus, joka usein vaatii jatkuvaa hoitoa.⁶

Pityriasis rubra pilaris

Pityriasis rubra pilaris on harvinainen ihosairaus, joka aiheuttaa jatkuvan tulehduksen ja ihon kuoriutumista. Tautia voi esiintyä millä tahansa etnisellä ryhmällä, ja sitä esiintyy yhtä paljon kummallakin sukupuolella. Sairaus voi puhjeta lapsena (perinnöllinen muoto) tai aikuisena (hankittu muoto).

Pityriasis rubra pilarista sairastavien potilaiden kämmenet ja jalkapohjat voivat paksuuntua kivuliaasti ja aiheuttaa invalidisoitumista. Näiden potilaiden kuntoon vaikuttaa ihon punaisuuden mahdollinen generalisoituminen.⁷

Keratodermia palmoplantaris

Perinnöllinen keratodermia palmoplantaris (liikasarveistuminen) on ihosairaus, jolle on luonteenomaista kämmenien ja jalkapohjien ihon paksuuntuminen. Sairautta on raportoitu esiintyvän harvoin (5,2 henkilöllä 10 000:sta) ja useammin miehillä kuin naisilla. Sairaus voi olla perinnöllinen tai hankittu, ja jos tähän liittyy muita oireyhtymiä, liikasarveistuminen on näistä vallitseva. Perinnölliset muodot voivat paikantua käsiin ja jalkoihin tai liittyä enemmän generalisoituneisiin ihosairauksiin.⁴²

Darierin tauti

Darierin tauti on melko harvinainen ja sitä esiintyy yleensä myöhäislapsuudessa tai varhaisaikuisuudessa. Se on perinnöllinen sairaus, jota esiintyy saman verran kummallakin sukupuolella. Oireita voivat olla kutiava iho ja joissain tapauksissa kutiavien ihoalueiden kipu. Potilaat, joilla on tämä sairaus, ovat herkempiä saamaan ihotulehduksia.⁸

Lichen planus

Lichen planusta (punajäkälää) esiintyy yleisesti keski-ikäisillä naisilla ja miehillä. Oireita voi esiintyä iholla, suussa tai genitaalialueilla. Iholla esiintyvän sairauden syöpäriski on matala, mutta suussa se on korkeampi. Yleisesti ottaen riski on kuitenkin matala (alle 2 %).⁴³

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Yhteensä 12 kliinistä tutkimusta on osoittanut, että 25–35 mg:n asitreiinin vuorokausiannokset ovat sopivia psoriaasin hoitoon. Näiden tutkimusten tulokset osoittivat, että psoriaasin oireet poistuivat kokonaan 31,5 %:lla potilaista, parantuivat merkittävästi 16,5 %:lla potilaista ja parantuivat hieman 12,5 %:lla potilaista. 8,5 %:lla potilaista muutosta ei tapahtunut tai sairauden oireet pahenivat. Tulokset osoittivat myös, että parhaat hoitotulokset saavutettiin psoriaasin vaikea-asteisimmissa ja harvinaisemmissa muodoissa (pustulaarinen ja erythroderminen) kuin yleisimmissä läiskäpsoriaaseissa.³⁹

23 potilaalla 30:sta (26 miestä ja neljä naista, iältään 18–70-vuotiaita) psoriaasi saavutti remissiovaiheen tai oireet paranivat merkittävästi tutkimuksessa, johon osallistuvilla potilailla oli vaikea-asteisia keratinisaatiohäiriöitä ja joita hoidettiin 35 mg:n asitreiiniannoksella neljän viikon ajan ja tämän jälkeen 20–50 mg:n vuorokausiannoksilla. Hoidolla oli myönteisiä vaikutuksia ihon suomaisuuden, punoituksen, kutinan sekä kämmenien ja jalkapohjien ihon paksuuntumisen vähenemiseen. Tutkimuksessa pystyttiin todistamaan, että asitreiini vaikuttaa tehokkaasti moniin keratinisaatiohäiriöihin, joiden hoitoon ainoastaan systeemiset retinoidit ovat tätä nykyä tuoneet merkittävää parannusta.⁴⁰

65 punajäkälää sairastavaa potilasta osallistui kahdeksan viikkoa kestävään tutkimukseen. Niiden potilaiden tila, joita hoidettiin 30 mg:n asitreiiniannoksella (64 %), kohentui merkittävästi verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet mitään hoitoa (13 %). Lisäksi seuraavien kahdeksan viikon aikana 83 %:lla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutettiin hoitovaste asitreiinihoitoon. Tämä tutkimus osoitti, että asitreiini on tehokas ja hyväksyttävä hoitomuoto vaikea-asteisen punajäkälän hoitoon.⁴⁴

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Tällä hetkellä olemassa olevien tietojen pohjalta ei tunnistettu aukkoja kohderyhmän tietämyksessä tehokkuuteen liittyen, mikä antaisi syyn luvan myöntämisen jälkeisiin tehokkuustutkimuksiin. Tämän lisäksi ei myöskään ole näyttöä, joka viittaisi erilaisiin

hoitotuloksiin kohdeväestön alaryhmissä, kun huomioidaan eri tekijät, kuten ikä, sukupuoli, rotu tai elinvamma.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

| Riski | Mitä tiedetään | Ehkäistävyys |
|--|---|--|
| <p>Lisääntynyt epämuodostumien riski, joka liittyy alkoholin käyttörajoituksen noudattamatta jättämiseen ja etretinaattiyhdisteen muodostumiseen, joka voi olla haitallista syntymättömälle lapselle (Teratogeenisuus, lisääntynyt riski, joka liittyy alkoholin käyttörajoituksen noudattamatta jättämiseen (muuntuminen etretinaatiksi))</p> | <p>Asitretiini aiheuttaa lapselle epämuodostumia (kallon ja kasvojen luiden vaurioita, sydämen, verisuoniston ja aivojen epämuodostumia, luustovaurioita). Jos raskaana olevalle naiselle annetaan verta asitretiinilla hoidetulta potilaalta, syntymättömään lapseen kohdistuu myös tällöin suurin epämuodostumien riski. Asitretiinin ja alkoholin samanaikainen käyttö voi johtaa syntymättömälle lapselle mahdollisesti haitallisen yhdisteen (etretinaatin) muodostumiseen. Jos sitä muodostuu, sen poistuminen elimistöstä kokonaisuudessaan kestää suhteellisen pitkään.</p> | <p>Raskaudenehkäisy ja raskaustestien tekeminen ovat välttämättömiä hoidon aikana ja kolme vuotta asitretiinihoidon lopettamisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä oleville naisille ei saa antaa verta potilaalta, jota hoidetaan tai on hoidettu asitretiinilla kolmen vuoden aikana. Hedelmällisessä iässä olevat naiset eivät saa käyttää alkoholia (juomissa, ruuissa tai lääkkeissä) asitretiinihoidon aikana tai kahteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen. Hedelmällisessä iässä olevien naisten käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää keskeytyksettä ainakin neljä viikkoa ennen asitretiinihoidon aloittamista, hoidon aikana ja kolmen vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Ensisijaisena ehkäisymenetelmänä on käytettävä hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita tai kierukkaa, ja lisäksi suositellaan kondomin tai pessaarin käyttöä. Ns. minipillereitä ei suositella. Enintään kolme päivää ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, jonka on oltava negatiivinen. Asitretiini aloitetaan negatiivisen raskaustestin jälkeen, seuraavan kuukautiskierron toisena tai kolmantena päivänä. Asitretiinihoidon aikana on tehtävä raskaustestejä säännöllisesti 28 päivän välein. Lääkäriin on tarkastettava raskaustestin tulos ja todettava se negatiiviseksi aina ennen lääkemääräyksen uusimista. Testi ei saa olla kolmea päivää vanhempi. Kun asitretiinihoito lopetetaan, raskaustestit on tehtävä 1–3 kuukauden välein kolmen vuoden ajan viimeisestä asitretiiniannoksesta.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| <p>Imetys: lapsen kohdistuva toksisuus</p> | <p>Asitretiinin poistumista ihmisen rintamaidosta tutkittiin, ja tutkimuksessa todettiin, että 1,5 % äidin saamasta annoksesta kulkeutuu rintamaitoon.</p> | <p>Imettäminen on vasta-aiheista asitretiinihoidon aikana.</p> |
| <p>Lisääntynyt kallonsisäinen paine: lääkkeen yhteisvaikutus tetrasykliinien kanssa johtaa kallonsisäisen paineen nousuun (Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu; lääkkeen yhteisvaikutus tetrasykliinien kanssa johtaa lisääntyneeseen riskiin)</p> | <p>Asitretiini voi aiheuttaa kallonsisäisen paineen nousua. Oireita voivat olla: vaikea-asteinen päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja näköhäiriöt.</p> | <p>Lääkärin on puututtava tähän viittaaviin oireisiin mahdollisimman nopeasti. Asitretiinin ja muiden mahdollisesti kallonsisäistä painetta nostavien lääkkeiden (tetrasykliinien) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.</p> |
| <p>Maksaongelmat: lääkkeen yhteisvaikutus metotreksaatin kanssa johtaa maksatulehdusriskin kasvamiseen (Maksan toimintahäiriö; lääkkeen yhteisvaikutus metotreksaatin kanssa johtaa hepatiittiriskin kasvamiseen)</p> | <p>Asitretiini voi aiheuttaa ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuutta, joka voi olla merkki keltataudista (hyvin harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta) tai maksatulehduksesta (melko harvinainen, voi esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta). Muita oireita voivat olla ruokahaluttomuus, kuume, yleinen huonovointisuus, pahoinvointi, tummavirtsaisuus ja epämukavuuden tunne vatsan alueella.</p> | <p>Maksan toiminta on varmistettava verikokein ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Erityinen riski on potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta (vasta-aiheista). Metotreksaatin ja asitretiinin yhdistelmäkäyttö on myös vasta-aiheista lisääntyneen maksatulehdusriskin vuoksi.</p> |
| <p>Veren rasva-arvot (Hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia)</p> | <p>Kun potilaita on hoidettu korkeilla asitretiiniannoksilla, on havaittu palautuvaa veren rasva-arvojen kohoamista, erityisesti korkean riskin potilailla ja pitkäkestoisessa hoidossa.</p> | <p>Veren rasva-arvot on mitattava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana. Asitretiini on vasta-aiheista potilailla, joilla on kroonisesti raja-arvojen yllä kohonneet veren rasva-arvot.</p> |
| <p>Epänormaali uuden luukudoksen muodostuminen luiden pintaan (eksostoosi) aikuisilla, erityisesti iäkkäillä potilailla, pitkäkestoisen hoidon jälkeen (luutumiseen liittyvät häiriöt aikuisilla, etenkin iäkkäillä potilailla, pitkäkestoisen hoidon jälkeen) Eretinaatista lapsille aiheutuneet luumuutokset</p> | <p>Asitretiini voi aiheuttaa muutoksia luiden kasvuun, ts. muodostaa uutta luuta luiden pinnalle.</p> | <p>Lääkäri voi seurata luustoa säännöllisesti, sillä asitretiini voi aiheuttaa luustomuutoksia erityisesti lapsilla ja iäkkäillä potilailla, jotka saavat pitkäkestoista hoitoa.</p> |

| | | |
|--|--|---|
| Glukoositoleranssin muutokset (muutokset glukoosin metaboliassa) | Diabeetikoilla retinoidit voivat parantaa tai heikentää glukoositoleranssia. | Siksi verensokeripitoisuus on mitattava tavallista useammin hoidon alkuvaiheessa. |
|--|--|---|

Tärkeät mahdolliset riskit

| Riski | Mitä tiedetään |
|--|--|
| Mielialamuutokset (mukaan lukien ärtyneisyys, aggressiivisuus ja masennus) | Korkeilla annoksilla toteutettu asitreinihoito voi aiheuttaa mielialamuutoksia (mukaan lukien ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta ja masennusta). |

Puuttuvat tiedot

| Riski | Mitä tiedetään |
|--------------------------------------|---|
| Riskit suhteessa krooniseen käyttöön | Pitkäaikaisessa käytössä asitretiini voi aiheuttaa muutoksia luiden kasvuun, ts. muodostaa uutta luuta luiden pinnalle. Palautuvaa veren rasva-arvojen kohoamista on havaittu erityisesti korkean riskin potilailla ja pitkäkestoisessa hoidossa. Tällä hetkellä kaikkia asitretiinin kroonisen käytön seurauksia ei tiedetä. |

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Kattavat tiedot näistä ehdoista ja mahdollisen koulutusmateriaalin keskeisistä osista on julkaistu Euroopan lääkeviraston lääkevalmisteasiakirjoissa, joihin on löydettävissä linkki Fimean verkkosivujen kautta. Näiden lisätoimien toteuttamisesta kussakin maassa sovitaan kuitenkin yhdessä lääkkeen valmistajan ja kansallisen viranomaisen kanssa.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

Epämuodostumien riski ja etretinaattiyhdisteen muodostumisen riski, joka voi olla haitallista syntymättömälle lapselle

| |
|--|
| <p>➤ Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun suoran tiedotteen jakelu (Distribution of Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)</p> |
| <p><u>Tavoite ja perustelut</u> Tavoitteena on korostaa keskeisiä seikkoja ja tiedottaa niistä suoraan valmistetta määrääville lääkäreille.</p> |
| <p><u>Yhteenveto pääasiallisista riskien minimoinnin lisätoimista</u> DHPC:ssä korostetaan samanaikaiseen alkoholin kulutukseen, verenluovutukseen ja teratogeenisuuteen liittyviä riskejä.</p> |
| <p>➤ Terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden koulutus</p> |
| <p><u>Tavoite ja perustelut</u> Tavoitteena on varmistaa asitretiinin turvallinen käyttö suhteessa raskauteen ja syntymättömän lapsen altistumiseen. Siinä kerrotaan, kuinka hedelmällisessä iässä olevat naiset voivat välttyä raskaudelta ja kuinka muut potilasryhmät voivat pienentää sikiöaltistuksen riskiä. Riskien minimoinnin lisätoimet ovat tarpeen, jotta lääkäreille ja potilaille voidaan kertoa entistä paremmin tästä tärkeästä riskistä, johon liittyy syntymättömään lapseen kohdistuvia vakavia seurauksia.</p> |

| |
|---|
| <p>➤ Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun suoran tiedotteen jakelu (Distribution of Direct Healthcare Professional Communication, DHPC)</p> |
| <p><u>Tavoite ja perustelut</u> Tavoitteena on korostaa keskeisiä seikkoja ja tiedottaa niistä suoraan valmistetta määrääville lääkäreille.</p> |
| <p><u>Yhteenveto pääasiallisista riskien minimoinnin lisätoimista</u> DHPC:ssä korostetaan samanaikaiseen alkoholin kulutukseen, verenluovutukseen ja teratogeenisuuteen liittyviä riskejä.</p> |
| <p>➤ Terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden koulutus</p> |
| <p><u>Yhteenveto pääasiallisista riskien minimoinnin lisätoimista</u> Koulutusmateriaalin jakelu, jotta pystytään korostamaan ehkäisyn tarpeellisuutta asitretiinihoidon aikana, kuukausittaisten raskaustestien tarpeellisuutta ennen lääkemääräyksen uusimista ja hedelmällisessä iässä olevien naisten tarvetta allekirjoittaa suostumuslomake. <u>Raskaudenehkäisyohjelma koostuu seuraavista:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lääkärin opas asitretiinin määräämiseen - Lääkärin tarkastuslista määrättäessä lääkettä naispotilaille - Apteekkihenkilökunnan opas asitretiinin luovutukseen - Potilaan opas asitretiinin käyttöön - Vahvistuslomake naispotilaille - Vahvistuslomake miespotilaille |

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

| Tutkimus (tutkimuksen numero) | Tavoitteet | Käsittävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat | Tila | Väli- ja loppuraporttien aikataulu |
|--|---|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Monikansallinen, havaintoihin perustuva poikkileikkaustutkimus | Tutkimuksen tavoitteena on arvioida raskauden- ja sikiöaltistuksen ehkäisyohjelman vaikutusta potilaan tietotasoon mahdolliseen toimintaan suhteessa tarpeeseen välttää raskaaksi tulemista asitretiinihoidon aikana ja kolmen vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. | Teratogeenisuus, lisääntynyt riski, joka liittyy alkoholin käyttörajoituksen noudattamatta jättämiseen (muuntuminen etretinaatiksi) | Suunniteltu (yhteenveto liitteenä) | Ei vahvistettu |

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Mikään yllä olevista tutkimuksista ei ole myyntiluvan ehtona.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

| Version numero | Päivämäärä | Turvallisuustiedot | Kommentti |
|----------------|------------|---|---|
| 1.0 | 29-08-2014 | <u>Tunnistetut riskit</u> Teratogeenisuus ja muuntuminen etretinaatiksi Imetys Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu Lääkkeen yhteisvaikutus tetrasykliinien kanssa, joka johtaa kallonsisäisen paineen nouluun Maksan toimintahäiriö Lääkkeen yhteisvaikutus metotreksaatin kanssa, joka johtaa hepatiittiriskin kasvamiseen Seerumin kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden nousu Luutumiseen liittyvät häiriöt aikuisilla, etenkin iäkkäillä potilailla, pitkäkestoisen hoidon jälkeen Etretinaatista lapsille aiheutuneet luumuutokset <u>Mahdolliset riskit</u> Psyykkiset häiriöt (mielialamuutokset, mukaan lukien ärtyneisyys, aggressiivisuus ja masennus), joiden tiedetään liittyvän korkeisiin retinoidiannoksiin <u>Puuttuvat tiedot</u> Riskit suhteessa krooniseen käyttöön | Ensimmäinen versio valmisteltu jainoastaan Ranskaan |
| 2.0 | 20-11-2014 | <u>Samat tärkeät riskit</u> | Riskienhallintasuunnitelma kattaa kaikki Actaviksen tuotteet, ei- kliinisten ja kliinisten tutkimusten tiedot lisättiin. |

| | | | |
|-----|------------|--|---|
| 3.0 | 03-02-2016 | <p>Yksi riski lisättiin: Tärkeät tunnistetut riskit: <u>Glukoosimetabolian</u> <u>muutokset</u></p> <p>Tutkimusta ehdotettiin keinoksi arvioida raskaudenehkäisyohjelman tehoa.</p> <p>Raskaudenehkäisyohjelman muutokset tehtiin ihmislääkekomitean suosituksen mukaisesti, jossa suositetaan käyttämään raskauden ehkäisyä kolmen vuoden ajan asitretiinihoidon lopettamisen jälkeen kahden vuoden sijaan.</p> | Riskienhallintasuunnitelman muutokset alustavan arviointiraportin mukaan. |
|-----|------------|--|---|