

OSA VI: YHTEENVETO VALMISTEEN RISKIENHALLINTASUUNNITELMAAN SISÄLTYVISTÄ TOIMISTA

Tässä julkaistu osan VI sisältö koskee kaikkia tässä riskienhallintasuunnitelmassa mainittuja lääkevalmisteita, joita ovat: bilastiini 20 mg tabletti, bilastiini 10 mg tabletti, suussa hajoava, ja bilastiini 2,5 mg/ml, oraaliliuos.

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 *Tietoa sairauden esiintyvyydestä*

Allerginen nuha ja silmäoireet (allerginen rinokonjunktiviitti)

Heinänuha (kausiluonteinen allerginen nuha) on yleinen vaiva, jota ilmenee 15 %:lla Euroopan väestöstä ja 20 %:lla Amerikan väestöstä. Lapsuusaikana se on yleisempää pojilla, mutta aikuisiällä sitä ilmenee yhtä paljon miehillä ja naisilla. Vaikka allerginen nuha on yleisempää lapsilla, teini-ikäisillä ja nuorilla aikuisilla, sitä voi ilmetä missä iässä tahansa.

Sekä perinnölliset että ympäristötekijät vaikuttavat allergisen nuhan kehittymiseen. Yleisin allergeeni on pölypunkki, seuraavaksi yleisimmät kissa ja koira.

Riski on suurentunut

- potilailla, joilla on ilmennyt atopiaa (luontaista yliherkkyyttä)
- potilailla, joiden suvussa ilmenee allergista nuhaa
- lapsilla, jotka ovat esikoisia
- maahanmuuttajilla.

Vaiva lievittyy usein ajan kuluessa, erityisesti heinänuha, joka saattaa parantua itsestään jopa 20 %:lla potilaista.

Nokkosihottuma (urtikaria)

Nokkosihottumaa ilmenee noin 20 %:lla ihmisistä jossain elämän vaiheessa. Vaikka nokkosihottumaa voi ilmetä missä tahansa iässä, kroonista nokkosihottumaa todetaan yleisimmin 30–49-vuotiailla. Nokkosihottumaa voi ilmetä minkä tahansa rotuisilla ja se on yleisempää naisilla (60 %). On olemassa joitakin tekijöitä, jotka saattavat johtaa nokkosihottuman kehittymiseen. Tällaisia ovat stressi, kuumuus, kylmyys, paine, auringonvalo, tietyt lääketieteelliset tilat, itsellä tai suvussa esiintynyt angioedeema sekä lääkkeet.

VI.2.2 *Yhteenvedo hoidon hyödyistä*

Allerginen nuha ja silmäoireet (allerginen rinokonjunktiviitti)

Kahdeksaan tutkimukseen osallistui maailmanlaajuisesti noin 3 900 potilasta, jotka saivat bilastiinia 2–4 viikon ajan. Lisäksi yhteen tutkimukseen osallistui yli 500 potilasta, jotka saivat bilastiinia enintään yhden vuoden ajan.

Nämä tutkimukset ovat vahvistaneet kerran vuorokaudessa 20 mg:n annoksella annetun bilastiinin tehon allergisen rinokonjunktiviitin oireenmukaisessa hoidossa. Saatavilla olevan

tiedon perusteella voidaan päätellä, että bilastiini vaikuttaa 24 tunnin ajan sen antamisesta. Lisäksi bilastiinin on osoitettu parantavan allergiseen rinokonjunktiviittiin liittyvää elämänlaatua.

Nokkosihottuma (urtikaria)

Kahteen tutkimukseen osallistui maailmanlaajuisesti noin 800 potilasta. Toisessa niistä noin 500 potilaalle annettiin 20 mg bilastiinia, jota verrattiin levosetiritsiiniin ja lumelääkkeeseen kroonisen idiopaattisen (itsesyntyisen) nokkosihottuman oireenmukaisessa hoidossa 4 viikon hoitojakson jälkeen.

Lumelääkkeeseen verrattuna 20 mg:n annoksella annetun bilastiinin tehoprofiili oli tilastollisesti parempi kroonisen nokkosihottuman oireiden lievittämisessä 28 vuorokauden hoitojaksolla, ja sen vaikutus oli hyvin samankaltainen kuin 5 mg:n annoksella annetulla levosetiritsiinilla. Lisäksi bilastiinin on osoitettu parantavan krooniseen nokkosihottumaan liittyvää elämänlaatua.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ennen myyntilupahakemuksen toimittamista tehdyissä päätutkimuksissa ja myyntilupahakemusta tukeneissa tutkimuksissa lähes kaikki potilaat olivat valkoihoisia ja yli 12-vuotiaita. Tällä hetkellä on meneillään tai suunnitteilla useita aasialaisilla potilailla tehtäviä tutkimuksia: 5 meneillään olevaa tutkimusta Japanissa ja 4 suunnitteilla olevaa tutkimusta Kiinassa. Lisäksi on päättynyt yksi tutkimus Etelä-Koreassa (osallistujina myös nuoria) ja kaksi tutkimusta Japanissa.

Mitä tulee 2- < 12-vuotiaisiin lapsiin, kaksi tutkimusta on saatu päätökseen. Tällä hetkellä 449 alle 18-vuotiasta lasta on altistettu bilastiinille kliinisissä tutkimuksissa.

Alle 2-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla tietoa.

Ei ole näyttöä, joka viittaisi siihen, että tulokset olisivat erilaisia muilla kuin valkoihoisilla potilailla tai nuoremmilla potilailla.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Ei ole.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
Heitehuimaus ja uneliaisuus	Uneliaisuus on yleisimmin ilmoitettu bilastiinin käyttöön liittyvä haittatapahtuma (<i>yleinen</i> ($\geq 1\%$ ja $< 10\%$)), mutta sen ilmaantuvuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna kliinisissä tutkimuksissa. Näiden haittavaikutusten katsotaan olevan mahdollisia riskejä, koska niitä on ilmoitettu muiden samankaltaisten valmisteiden käytön yhteydessä (luokkavaikutus).
EKG:ssä havaittu pidentynyt QT-aika	Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu harvoin QT-ajan pidentymistä sydänsähkökäyrässä. Tämän haittavaikutuksen katsotaan olevan mahdollinen riski, koska sitä on ilmoitettu muiden samankaltaisten valmisteiden

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
	käytön yhteydessä (luokkavaikutus).
Sydämen tiheälyöntisyys (takykardia) ja/tai sydämentykytys (palpitaatio)	Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu vain muutamia tapauksia (aikuispotilailla), joissa on todettu sydämen tiheälyöntisyyttä ja/tai sydämentykytystä; näiden esiintymistiheydet eivät kuitenkaan tilastollisesti merkitsevästi eroa lumelääkkeestä. Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei tällaisia tapauksia ole havaittu. Näiden haittavaikutusten katsotaan olevan mahdollisia riskejä, koska niitä on ilmoitettu muiden samankaltaisten valmisteiden käytön yhteydessä (luokkavaikutus).

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Ei ole olemassa tietoja bilastiinin käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille. Ei tiedetä, erittykö bilastiini ihmisen rintamaitoon. Kahdessa prekliinisessä tutkimuksessa on osoitettu, että bilastiini voi läpäistä veri-istukkaesteen ja että se voi erittyä maitoon eläinmalleissa.
Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille	Käytöstä 2–5-vuotiaille lapsille on vain vähän kliinistä kokemusta. Siksi bilastiinia ei ole tarkoitettu tämän ikäisille lapsille. Bilastiinin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei tiedetä. Bilastiinin käyttöä ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille.
Käyttö 6–11-vuotiaille, alle 20 kg painaville lapsille	Käytöstä 6–11-vuotiaille, alle 20 kg painaville lapsille on vain vähän kliinistä kokemusta.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, 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.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**Luettelo kehittämissuunnitelmaan sisällyvistä tutkimuksista**

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttie n aikataulu
BILA-3009/PED: Kansainvälinen, avoin, toistettujen annosten farmakokinetiikkaa lapsilla arvioinut monikeskustutkimu s	Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida bilastiinin farmakokinetiikka a lapsilla (2–< 12- vuotiailla), joilla oli joko rinokonjunktiviitti, kausiluonteinen allerginen nuha ja/tai ympärivuotinen allerginen nuha tai krooninen nokkosihottuma, jotta voitiin varmistaa, että kerran vuorokaudessa annetun 10 mg:n tai sitä pienemmän annoksen aikaansaama systeeminen altistus on verrattavissa aikuisille ja nuorille kerran vuorokaudessa annetun 20 mg:n annoksen aikaansaamaan altistukseen.	Käyttö lapsille	Päättynyt	10.3.2015
ICPCT-2011-UA- FF: Bilastiinin teho nenän tukkoisuuden hoidossa nenäaltistus-	Arvioida 20 mg:n annoksella annetun bilastiinin tehoa nenän tukkoisuuden hoidossa	Nenän tukkoisuus	Ensimmäise n potilaan ensimmäinen käynti (29.2.2012)	Suunniteltu 27.12.2016

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttie n aikataulu
kokeella tehdyssä kliinisessä mallissa allergista nuhaa sairastavilla tutkittavilla	allergista nuhaa sairastavilla oireilevilla potilailla nenäaltistus- kokeella, jossa käytettiin allergeenia, jolle potilas on herkistynyt			
Bilastiinin farmakokineettinen tutkimus kiinalaisessa populaatiossa		Farmakokineetiikka muilla kuin valkoihoisilla potilailla	Suunniteltu hyväksyntä	Tammikuu 2016
20 mg:n annoksella annetun bilastiinin teho ja turvallisuus verrattuna 5 mg:n annoksella annettuun levosetiiriiniin kroonisen idiopaattisen urtikarian hoidossa kiinalaisessa populaatiossa		Teho muilla kuin valkoihoisilla potilailla	Suunniteltu hyväksyntä	Tammikuu 2016
20 mg:n annoksella annetun bilastiinin teho ja turvallisuus verrattuna 5 mg:n annoksella annettuun desloratadiiniin kausiluonteisen allergisen nuhan hoidossa kiinalaisessa populaatiossa		Teho muilla kuin valkoihoisilla potilailla	Suunniteltu hyväksyntä	Tammikuu 2016
20 mg:n annoksella annetun bilastiinin teho ja turvallisuus verrattuna 10 mg:n annoksella annettuun setiriiniin ympäri vuotisen allergisen nuhan hoidossa kiinalaisessa populaatiossa		Teho muilla kuin valkoihoisilla potilailla	Suunniteltu hyväksyntä	Tammikuu 2016
10055030: Vaiheen II/III tutkimus, jossa verrattiin TAC-202:n (bilastiinin) tehoa ja turvallisuutta feksofenadiiniin ja lumelääkkeeseen ympärivuotista allergista nuhaa sairastavilla potilailla		Teho japanilaisilla potilailla	Päättynyt	25.8.2015
10055040: Vaiheen III pitkäaikaistutkimus, jossa arvioitiin TAC- 202:n (bilastiinin) turvallisuutta ja tehoa ympäri vuotista allergista nuhaa ja kausiluonteista allergista nuhaa sairastavilla potilailla		Teho japanilaisilla potilailla	Päättynyt	9.2.2016
10055050: Kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu, vaiheen II/III annos-vastetutkimus, jossa		Teho japanilaisilla potilailla	Päättynyt	25.8.2015

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
	arvioitiin TAC-202:n (bilastiinin) tehoa ja turvallisuutta kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavilla potilailla			
10055060:	Vaiheen III pitkäaikaistutkimus, jossa arvioitiin TAC-202:n (bilastiinin) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli krooninen idiopaattinen urtikaria tai ihotautiin liittyvää kutinaa	Teho japanilaisilla potilailla	Päättynyt	11.12.2015
10055070:	Kliininen farmakologinen tutkimus, jossa arvioitiin ruuan vaikutusta kerta-annoksena otetun TAC-202:n farmakokinetiikkaan Ensisijainen tavoite: Arvioida TAC-202-kerta-annoksen farmakokinetiikkaa, kun potilas ottaa lääkkeen tyhjään mahaan tai aterian yhteydessä Toissijainen tavoite: Arvioida TAC-202:n turvallisuutta, kun potilas ottaa lääkkeen tyhjään mahaan tai aterian yhteydessä	Ruuan yhteisvaikutus japanilaisessa populaatiossa	Päättynyt	24.7.2015
BUCSU: Periaatteellista toimivuutta osoittava (Proof-of-Concept, PoC), tutkijan aloitteesta tehty (Investigator Initiated Trial, IIT) kolmivaiheinen taudin aktiivisuutta arvioiva tutkimus, jossa annosta lisättiin kontrolloidusti asteittain	Arvioida bilastiinihoidon tehoa ja turvallisuutta 20 mg:n, 40 mg:n ja 80 mg:n annoksilla kroonisen itsesyntyisen urtikarian hoidossa	Todeta bilastiinin teho ja turvallisuus vaikeahoitoista kroonista, itsesyntyistä urtikariaa sairastavilla potilailla	Ensimmäinen käynti / ensimmäinen potilas (1.11.2014)	Suunniteltu 1.5.2016

Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Seuraavat tutkimussuunnitelmat on mainittu myyntiluvan ehdoissa Japanissa: nro 10055030, nro 10055040, nro 10055050, nro 10055060 ja nro 10055070. Vastaavasti kiinalaisilla potilailla toteutetut tutkimukset ovat myyntiluvan myöntämisen ehtoina Kiinassa (tutkimusten nimiä ei ole saatavilla).

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**Taulukko 1** Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
01.00	Helmikuu 2009	<p>Tärkeät tunnistetut riskit: Ei ole</p> <p>Tärkeät mahdolliset riskit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heitehuimaus • Päänsärky • Uneliaisuus Pidentynyt QT-väli sydämen sähkökäyrässä <p>Puuttuvat tiedot:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Käyttö raskauden aikana • Käyttö lapsille • Käyttö iäkkäille 	
02.00	Heinäkuu 2010	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty myös uusia tutkimustietoja. Riskien uudelleenarviointi uuden saatavilla olevan tiedon pohjalta.
03.00	Toukokuu 2012	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty myös uusia tutkimustietoja. Riskien uudelleenarviointi uuden saatavilla olevan tiedon pohjalta.
04.00	Toukokuu 2013	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelmaa on päivitetty vastaamaan uutta mallipohjaa EMA/838713/2011-ohjeiden mukaisesti. Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty myös uusia tutkimustietoja. Riskien uudelleenarviointi uuden saatavilla olevan tiedon pohjalta.
05.00	Toukokuu 2014	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty myös uusia tutkimustietoja sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuja tietoja.

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
			Riskien uudelleenarviointi uuden saatavilla olevan tiedon pohjalta.
06.00	Marraskuu 2014	Käyttöä lääkille henkilöille ei enää katsota puuttuvaksi tiedoksi.	Riskienhallintasuunnitelmaan on lisätty myös uusia tutkimustietoja sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuja tietoja. Riskien uudelleenarviointi uuden saatavilla olevan tiedon pohjalta.
06.01	Huhtikuu 2015	Päänsärkyä ei enää katsota tärkeäksi turvallisuustiedoksi.	Turvallisuustietojen uudelleenarviointi Saksan lääkeviraston (BfArM) tekemän arvioinnin jälkeen.
06.02	Joulukuu 2015	Sydämen tiheälyöntisyys ja sydämentykytys katsotaan tärkeiksi mahdollisiksi riskeiksi.	Turvallisuustietojen uudelleenarviointi Saksan lääkeviraston (BfArM) tekemän arvioinnin jälkeen.
06.03	Maaliskuu 2016	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty Saksan lääkeviraston ehdottamien muutosten mukaisesti versioita 06.02 arvioitaessa. ”Sydämentykytys ja sydämen tiheälyöntisyys” on lisätty kohtaan ”Uudet tunnistetut turvallisuustiedot” (moduuli SVII), ilmoitettujen turvallisuustietojen 95 %:n luottamusväliä on täsmennetty, valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitettujen haittatapahtumailmoitusten määrien laskemisessa käytettyä nimittäjää on tarkennettu ja kliinisessä käytännössä kootun tiedon vertailuun käytetty tilastollinen menetelmä on kuvattu yksityiskohtaisemmin.
07.00	Syyskuu 2015	Valmisteen käytöstä 2–12-vuotiaille lapsille ei ole puuttuvia tietoja. Ainoastaan turvallisuutta ja tehoa	Bilastiinin käyttöä yli 2-vuotiaille lapsille koskeva riskienhallintasuunnitelma toimitettu myyntiluvan

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
		koskevat tiedot alle 2-vuotiaista lapsista puuttuvat.	myöntämistä varten.
07.01	Elokuu 2016	Sydämen tiheälyöntisyys ja sydämentykytyks on lisätty tärkeisiin mahdollisiin riskeihin.	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty Saksan lääkeviraston ehdottamien muutosten mukaisesti arvioitaessa versiota 07.00 osana lapsia koskevia dokumentteja.
07.02	Maaliskuu 2017	Ei muutoksia turvallisuustietoihin	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty niiden (ainoastaan hallinnolliseen tietoon liittyvien) muutosten mukaisesti, joita Saksan lääkevirasto on ehdottanut viitejäsenvaltion laatimassa päivän 120 arviointiraportin luonnoksessa.
07.03	Toukokuu 2017	Puuttuva tieto "Käyttö alle 2-vuotiaille lapsille" on muutettu muotoon "Käyttö alle 4-vuotiaille lapsille". Puuttuva tieto "Vain vähän kokemusta käytöstä 4–5-vuotiaille lapsille" on lisätty.	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty viitejäsenvaltion laatimaan, päivän 180 arviointiraportin luonnokseen (kliinisen arvioinnin tulokset (MO)) toimitetun vastineen mukaan.
7.04	Toukokuu 2017	Puuttuva tieto "Käyttö alle 4-vuotiaille lapsille" on muutettu muotoon "Käyttö alle 6-vuotiaille lapsille" ja puuttuva tieto "Vain vähän kokemusta käytöstä 4–5-vuotiaille lapsille" on poistettu. Puuttuva tieto "Käyttö 6–11-vuotiaille, alle 20 kg painaville lapsille" on lisätty.	Riskienhallintasuunnitelma on päivitetty päivän 180 arviointiraportin luonnokseen ja päivän 195 kommentteihin toimitetun vastineen mukaisesti. Koska bilastiinin käyttöaiheisiin otetaan mukaan käyttö yli 6-vuotiaille lapsille painorajoituksen mukaan, riskienhallintasuunnitelman teksti on tarkistettu tämän mukaan.