

21.1.2016, Versio 3

## RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Psoriaasi on yleinen ihosairaus, jossa iholle ilmestyy paksuja, punoittavia ja hilseileviä läiskiä, jotka voivat joskus kutista. Läiskiä kutsutaan plakiksi, ja niitä on usein polvissa, kyynärpäissä ja selässä, mutta niitä voi esiintyä myös muualla vartalossa.

Psoriaasi voi puhjeta missä tahansa iässä, ja sitä esiintyy yleisemmin miehillä kuin naisilla. Psoriaasia esiintyy myös muita useammin valkoihoisilla. Joskus psoriaasi kulkee suvussa sukupolvelta toiselle, ja monien ympäristötekijöiden, etenkin infektioiden ja lääkkeiden sekä stressin on osoitettu olevan psoriaasin riskitekijöitä.

Tällä hetkellä psoriaasiin ei ole parantavaa lääkettä, mutta taudin merkkejä ja oireita voidaan lieventää useilla hoidoilla. Paikallinen, suoraan iholle levitettävä lääke on eräs tapa hoitaa psoriaasia.

#### VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

LEO Pharmalla on EU-alueella myynnissä kahdenlaista paikallislääkettä aikuisten psoriaasin hoitoon: Daivonex<sup>®</sup> ja Daivobet<sup>®</sup>. Tuotteiden ainesosia, joilla on vaikutus psoriaasiin, kutsutaan "vaikuttaviksi aineiksi".

Daivonex<sup>®</sup> sisältää yhtä vaikuttavaa ainetta, kalsipotriolia. Kalsipotrioli on D-vitamiinin muoto, joka vähentää psoriaasiplakin hilseilyä ja paksuuntumista. Markkinoilla on kolme Daivonex<sup>®</sup>-tuotetta: Daivonex<sup>®</sup>-emulsiovoide (markkinoilla vuodesta 1990), Daivonex<sup>®</sup>-voide (markkinoilla vuodesta 1993) ja Daivonex<sup>®</sup>-liuos päänahalle (markkinoilla vuodesta 1994).

Daivobet<sup>®</sup> sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, kalsipotriolia ja beetametasonidipropionaattia (jäljempänä "BDP"). BDP on steroidi, joka vähentää tulehdusta siten, että plakki ja kutina häviävät asteittain. Markkinoilla on kaksi Daivobet<sup>®</sup>-tuotetta: Daivobet<sup>®</sup>-voide (markkinoilla vuodesta 2001) ja Daivobet<sup>®</sup>-geeli (markkinoilla vuodesta 2008).

LEO Pharma on hiljattain kehittänyt psoriaasin paikallishoitoon uuden Enstilar<sup>®</sup>-tuotteen. Enstilar<sup>®</sup> sisältää samoja vaikuttavia aineita (kalsipotrioli ja BDP) kuin markkinoilla olevat tuotteet Daivobet<sup>®</sup>-geeli ja Daivobet<sup>®</sup>-voide. Enstilar<sup>®</sup> ei ole tällä hetkellä kaupan EU-alueella, mutta lähes 900 ihmistä on jo käyttänyt sitä kliinisissä tutkimuksissa.

#### Daivobet<sup>®</sup>-voide

Daivobet<sup>®</sup>-voide on hyväksytty käytettäväksi vartalolla esiintyvän psoriaasin hoitoon kerran päivässä. Myyntilupien saanti perustui 8 tutkimukseen, joissa testattiin tuotteesta saatavaa hyötyä (tehoa) ja tuotteen turvallisuutta. Kolmessa tärkeimmässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 3 471 potilasta, joilla oli vartalolla esiintyvä psoriaasi. Potilaat käyttivät Daivobetia<sup>®</sup> tai toista tuotetta (vertailuun) kerran tai kaksi kertaa päivässä neljän viikon ajan. Näissä kolmessa tutkimuksessa tehoa arvioitiin siten, että

lääkäri määritteli, oliko psoriaasi parantunut (vaikeusaste ja laajuus) ja olivatko potilaiden oireet hävinneet tai muuttuneet erittäin lieviksi neljän viikon hoidon aikana. Mikäli näin oli, potilaat olivat "vastanneet" hoitoon. Tulokset osoittivat, että neljän viikon ajan Daivobet<sup>®</sup>-voidetta käyttäneet potilaat vastasivat hoitoon useammin kuin muilla testatuilla tuotteilla hoidetut potilaat, ja kerran tai kahdesti päivässä käytettynä Daivobet<sup>®</sup>-voide oli näin ollen tehokkain hoitovaihtoehto.

Daivobet<sup>®</sup>-voide on hyväksytty toistuvaan vartalolla esiintyvän psoriaasin hoitoon, mikä tarkoittaa, että suositeltu hoitajakso on 4 viikkoa, mutta tarvittaessa hoitoa voidaan jatkaa tai se voidaan aloittaa uudelleen lääkärintarkastuksen jälkeen ja lääkärin säännöllisessä valvonnassa. Myyntiluvan saanti perustui kahdeksaan tutkimukseen, joissa testattiin tuotteen tehoa ja turvallisuutta. Kahdessa tärkeimmässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 1 135 potilasta, joilla oli vartalolla esiintyvä psoriaasi. Potilaat käyttivät Daivobet<sup>®</sup>-voidetta tai toista tuotetta (vertailuun) kerran päivässä neljän viikon ajan tai pidempään. Tehoa arvioitiin samalla tavalla kuin yllä kuvatuissa Daivobet<sup>®</sup>-voidetta koskeneissa tutkimuksissa. Tulokset osoittivat, että Daivobet<sup>®</sup>-voide oli paras hoitovaihtoehto hoitajakson pituudesta riippumatta.

### **Daivobet<sup>®</sup>-geeli**

Daivobet<sup>®</sup>-geeli on hyväksytty käytettäväksi päänahassa ja vartalolla esiintyvän psoriaasin hoitoon. Myyntilupien saanti perustui 16 tutkimukseen, joissa testattiin tuotteesta saatavaa hyötyä (tehoa) ja tuotteen turvallisuutta. Kolmessa tärkeimmässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä 3 286 potilasta, joilla oli päänahan psoriaasi (2 tutkimusta) tai vartalolla esiintyvä psoriaasi (1 tutkimus). Potilaat käyttivät Daivobet<sup>®</sup>-geeliä tai toista tuotetta (vertailuun) kahdeksan viikon ajan. Tehoa arvioitiin samalla tavalla kuin yllä kuvatuissa Daivobet<sup>®</sup>-voidetta koskeneissa tutkimuksissa.

Kahdessa myyntiluvan saamisen kannalta tärkeimmässä tutkimuksessa, jotka koskivat päänahan psoriaasin hoitoon tarkoitettua Daivobet<sup>®</sup>-geeliä, oli mukana 2 922 potilasta, joilla oli päänahan psoriaasi. Potilaat käyttivät Daivobet<sup>®</sup>-geeliä tai toista vertailutuotetta kerran päivässä kahdeksan viikon ajan. Tulokset osoittivat, että potilaat, jotka olivat käyttäneet Daivobet<sup>®</sup>-geeliä päänahkaan kerran päivässä kahdeksan viikon ajan, vastasivat hoitoon useammin kuin muilla testatuilla tuotteilla hoidetut potilaat, ja tyydyttäviä tuloksia saatiin jo neljän viikon käytön jälkeen.

Myyntiluvan saamisen kannalta tärkeimmässä tutkimuksessa, joka koski päänahan psoriaasin hoitoon kerran päivässä tarkoitettua Daivobet<sup>®</sup>-geeliä, oli mukana 364 potilasta, jotka käyttivät Daivobet<sup>®</sup>-geeliä tai toista vertailutuotetta kerran päivässä kahdeksan viikon ajan. Tutkimustulokset osoittivat Daivobet<sup>®</sup>-geelin olevan paras hoitovaihtoehto sekä neljän että kahdeksan viikon hoidon jälkeen, mutta kahdeksan viikon jälkeen havaittiin parempi teho kuin neljän viikon jälkeen.

### **Kehiteltävä tuote - Enstilar<sup>®</sup>**

Enstilar<sup>®</sup> on LEO Pharmedin kehittämä uusi tuote aikuisten psoriaasin paikallishoitoon. Enstilar<sup>®</sup> sisältää samoja vaikuttavia aineita (kalsipotrioli ja BDP) kuin yllä kuvatut, jo myynnissä ovat Daivobet<sup>®</sup>-geeli ja Daivobet<sup>®</sup>-voide, mutta Enstilar<sup>®</sup> on iholle käytettävä vaahto. Enstilar<sup>®</sup>-tuotteen odotetaan olevan käyttäjille Daivobet<sup>®</sup>-tuotteita mieltäisempi vaihtoehto, koska sen pitäisi olla tehokkaampi ja käyttäjäystävällisempi tuote.

Tähän mennessä Enstilar<sup>®</sup>-tuotteen tehoa ja turvallisuutta on testattu seitsemässä tutkimuksessa. Enstilar<sup>®</sup>-tuotteen myyntiluvan saanti tulee perustumaan pääasiassa kolmeen kliiniseen tutkimukseen, joissa oli mukana yhteensä 1 104 potilasta, joilla on vartalolla esiintyvä *psoriasis vulgaris*. Potilailla oli käytössään Enstilar<sup>®</sup> tai toinen tuote (vertailuun) kerran päivässä neljän viikon ajan. Tehoa arvioitiin samalla tavalla kuin yllä kuvatuissa Daivobet<sup>®</sup> koskeneissa tutkimuksissa. Tulokset osoittivat, että neljän viikon hoito Enstilar<sup>®</sup>-tuotteella kerran päivässä on paras hoitovaihtoehto.

## Daivonex®

Daivonex®-emulsiovoide ja Daivonex®-voide on hyväksytty aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten vartalolla esiintyvän psoriaasin hoitoon kerran tai kahdesti päivässä. Daivonex®-liuos päänahalle on hyväksytty aikuisten päänahassa esiintyvän psoriaasin hoitoon kaksi kertaa päivässä. Daivonex®-tuotteet ovat osoittautuneet turvalliseksi ja tehokkaaksi lääkkeeksi vartalolla ja päänahassa esiintyvän psoriaasin hoitoon niin aikuisilla kuin yli 6-vuotiailla lapsilla (Daivonex®-emulsiovoide ja Daivonex®-voide). Daivonex®-tuotteet ovat olleet markkinoilla maailmanlaajuisesti 1990-luvulta lähtien, ja niitä käytetään edelleen laajalti psoriaasin paikallishoitoon. Laaja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatu kokemus ja Daivonex® -tuotteita koskevista kliinisistä tutkimuksista kerätty tieto ovat osoittaneet Daivonexin® olevan turvallinen ja tehokas hoito psoriaasiin.

### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

#### Daivobet® ja Enstilar®

Viranomaisille myyntiluvan hakemista varten toimitetuissa Daivobet® - ja Enstilar® -tuotteita koskevissa tutkimuksissa oli mukana sekä miehiä että naisia etnisestä alkuperästä riippumatta. Tutkimustietojen lisäksi Daivobetin® hyödyistä on runsaasti kokemusta ja tietoa, sillä tuotteet ovat olleet markkinoilla jo useita vuosia. Tällä hetkellä ei ole tärkeitä tuntemattomia tietoja, jotka liittyvät hoidon hyötyyn kohderyhmässä.

#### Daivonex®

Daivonex® on ollut markkinoilla yli 23 vuotta, ja sen käytöstä on sen vuoksi runsaasti "tosielämään" perustuvaa kokemusta. Tämän lisäksi Daivonexin® tehoa ja turvallisuutta on selvitetty tutkimuksissa, ja tuotteesta on näin ollen kattavasti tietoa. Tämän laajan kokemuksen ansiosta tällä hetkellä ei ole tärkeitä tuntemattomia tietoja, jotka liittyvät hoidon hyötyyn kohderyhmässä.

### VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

#### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Ihon oheneminen (ihoatrofia)	Daivobet®/ Enstilar® voi aiheuttaa pitkäaikaisessa käytössä ihon ohenemista, sillä tuote sisältää steroideja.	Vältä tuotteen käyttämistä pitkään samalla alueella.
Lisämunuaisten vajaatoiminta (HPA-akselin vajaatoiminta)	Erittäin pitkään jatkunut Daivobet®/ Enstilar® -tuotteiden käyttö voi aiheuttaa lisämunuaisten vajaatoimintaa (lisämunuaiset ovat lähellä munuaisia ja ne tuottavat hormoneja).	Vältä käyttämästä pitkäaikaisesti suurempia kuin pakkausselosteessa suositeltuja annoksia.
Psoriaasin paheneminen hoidon päätyttyä (rebound-ilmiö)	Psoriaasi voi pahentua, kun Daivobet®/ Enstilar®-hoito lopetetaan.	Vältä tuotteen käyttämistä pitkään samalla alueella.
Ihoinfektiot	Daivobet®/ Enstilar® saattaa lisätä ihoinfektioiden riskiä hoidetuilla alueilla, koska infektioita vastaan taisteleva	Vältä tuotteen käyttöä ihoalueilla, joilla on viruksen, sienien, bakteerin tai loisten aiheuttama infektio.

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	immuunijärjestelmä saattaa toimia heikommin.	
Veren liiallinen kalsiumpitoisuus (hyperkalsemia)	Liiallinen Daivobet <sup>®</sup> / Enstilar <sup>®</sup> /Daivonex <sup>®</sup> -tuotteiden käyttö saattaa aiheuttaa veren kalsiumpitoisuuden ongelmia, jotka yleensä paranevat, kun hoito keskeytetään.	Vältä käyttämästä suurempia kuin pakkausselosteessa suositeltuja annoksia.

### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Mahdollinen UV-säteilyn aiheuttaman ihosyövän lisääntyminen	Hiirillä tehdyt eläinkokeet ovat osoittaneet, että kalsipotrioli saattaa lisätä UV-säteilyn aiheuttamien ihokasvaimien syntymistä. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.  Se luetaan tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi, koska havainto on tehty ainoastaan eläinkokeissa.

### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Turvallisuus ja teho alle 12-vuotiailla lapsilla	Daivobetin <sup>®</sup> kliinisessä kehitysohjelmassa ei ole mukana alle 12-vuotiaita lapsia. Tästä syystä Daivobetin <sup>®</sup> turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot puuttuvat alle 12-vuotiaiden osalta.
Turvallisuus ja teho alle 18-vuotiailla lapsilla	Enstilar <sup>®</sup> -tuotteen EU:ssa tehtävässä kliinisessä kehitysohjelmassa ei ole mukana alle 18-vuotiaita lapsia. Tästä syystä Enstilar <sup>®</sup> -tuotteen turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot puuttuvat alle 18-vuotiaiden osalta.
Turvallisuus ja teho potilailla, joiden munuaisten toiminta on erittäin heikko (vaikea munuaisten vajaatoiminta) tai maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt	Daivobet <sup>®</sup> / Enstilar <sup>®</sup> -tuotteiden kliinisessä kehitysohjelmassa ei ole mukana potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta. Tästä syystä Daivobet <sup>®</sup> / Enstilar <sup>®</sup> -tuotteiden turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot puuttuvat niiden potilaiden osalta, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

### 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.

Daivobetin<sup>®</sup>, Enstilarin<sup>®</sup> ja Daivonexin<sup>®</sup> valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

### Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
NIS-DAIVOBETOIN-1163  Markkinoille tulon jälkeinen tutkimus Japanissa	Dovobet <sup>®</sup> -voiteen turvallisuuden ja tehon arvioiminen pitkäaikaisessa, käyttö-tarkoitukseen sopivassa hoidossa markkinoille tulon jälkeen.	Tärkeä tutkittava aihe on tärkeä tunnistettu hyperkalsemian riski.	Meneillään	Väliraportti suunniteltu syyskuulle 2017.  Loppuraportti suunniteltu syyskuulle 2020.

### Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

NIS-DAIVOBETOIN-1163 on myyntiluvan ehto, sillä tämä markkinoille tulon jälkeen tehtävä tutkimus on paikallinen japanilainen vaatimus, joka liittyy Dovobet<sup>®</sup>-voiteen uuden lääkkeen hakemukseen Japanissa.

## VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

### Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
Daivobet <sup>®</sup> -geeli Versio 2.0	24. lokakuuta 2008	<ul style="list-style-type: none"><li>- HPA-akselin vajaatoiminta</li><li>- Hyperkalsemia</li><li>- Ihoatrofia</li></ul>	Nämä turvallisuustiedot olivat ensimmäisessä riskienhallinta-suunnitelman versiossa.
Xamiol <sup>®</sup> -geeli Versio 2.0	8. joulukuuta 2008	<ul style="list-style-type: none"><li>- HPA-akselin vajaatoiminta</li><li>- Hyperkalsemia</li><li>- Ihoatrofia</li></ul>	Nämä turvallisuustiedot olivat ensimmäisessä riskienhallinta-suunnitelman versiossa.
Kalsipotriolia + BDP:tä ja kalsipotriolia sisältävät tuotteet Versio 1.0	12. syyskuuta 2012	Laadittiin yksi riskienhallinta-suunnitelma, joka kattaa kaikki kalsipotriolia + BDP:tä ja kalsipotriolia sisältävät tuotteet.  "Mahdollinen UV-säteilyn aiheuttaman ihosyvän	Mahdollinen riski lisättiin prekliinisten tietojen perusteella.

		lisääntyminen” (kalsipotriolia sisältävillä tuotteilla) lisättiin tärkeäksi mahdolliseksi riskiksi.	
Kalsipotriolia + BDP:tä ja kalsipotriolia sisältävät tuotteet Versio 2.0	tammikuu 2015	Uusi templaatti. Muita riskejä ei ole tunnistettu eikä lisätty riskienhallintasuunnitelmaan.	
Kalsipotriolia + BDP:tä ja kalsipotriolia sisältävät tuotteet Versio 3.0	tammikuu 2016	Rebound-ilmiö ja sekundaarinen infektio lisättiin tärkeiksi tunnistetuiksi riskeiksi BDP:tä sisältävien tuotteiden osalta. Alle 12-vuotiaiden lasten turvallisuus ja teho lisättiin puuttuvaksi tiedoksi BDP:tä sisältävän geelin ja voiteen osalta. Alle 18-vuotiaiden lasten turvallisuus ja teho lisättiin puuttuvaksi tiedoksi BDP:tä sisältävän vaahdon osalta. Turvallisuus ja teho potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai vaikeasti heikentynyt maksan toiminta, lisättiin puuttuvaksi tiedoksi kalsipotriolia + BDP:tä sisältävien tuotteiden osalta.	Viranomaisten vaatimus Enstilar <sup>®</sup> -tuotteen hyväksymiselle EU:ssa.