

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erivedge 150 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 150 mg vismodegibiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 71,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Vaaleanpunainen läpinäkymätön runko-osa, jossa on merkintä ”150 mg”, ja harmaa läpinäkymätön kansiosa, jossa on merkintä ”VISMO”. Merkinnät on tehty mustalla painovärillä. Kapselin koko on ”koko 1” (mitat 19,0 x 6,6 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Erivedge on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on:

- oireinen etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä
- paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Erivedgeä saavat määrätä vain hyväksytyyn käyttöaiheen hoitoon perehtyneet erikoislääkärit tai heidän valvonnassaan toimivat lääkärit.

Annostus

Suositteluna annos on yksi 150 mg:n kapseli kerran vuorokaudessa.

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, potilasta on opastettava, ettei hänen pidä ottaa unohtunutta annosta vaan jatkaa hoitoa seuraavasta annoksesta normaalin aikataulun mukaisesti.

Hoidon kesto

Kliinisissä tutkimuksissa Erivedge-hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai kestäättömien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti. Enintään 4 viikon hoitotauot sallittiin yksilöllisen siedettävyyden perusteella.

Hoidon optimaalinen kesto vaihtelee yksilöllisesti, joten hoidon jatkamisella saavutettavaa hyötyä on arvioitava säännöllisesti.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ≥ 65 -vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2). Neljässä kliinisessä Erivedge-tutkimuksessa levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneista 138 potilaasta noin 40 % oli ≥ 65 -vuotiaita. Hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja tämän ikäryhmän ja nuorempien potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ei oletettavasti vaikuta vismodegibin eliminaatioon eikä annosta tarvitse muuttaa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja saatavissa. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin haittavaikutusten varalta, jos hänellä on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan vaikeusastetta kuvaavien National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) -kriteerien perusteella lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa

- lievä: kokonaisbilirubiinipitoisuus \leq normaaliarvojen yläraja (upper limit of normal, ULN), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $>$ ULN tai $ULN <$ kokonaisbilirubiinipitoisuus $\leq 1,5 \times ULN$, ASAT-arvo mikä tahansa
- kohtalainen: $1,5 \times ULN <$ kokonaisbilirubiinipitoisuus $< 3 \times ULN$, ASAT-arvo mikä tahansa
- vaikea-asteinen: $3 \times ULN <$ kokonaisbilirubiinipitoisuus $< 10 \times ULN$, ASAT-arvo mikä tahansa

(ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Erivedgen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Turvallisuuteen liittyvien seikkojen vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3) tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon.

Antotapa

Erivedge otetaan suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kera, joko aterian yhteydessä tai muuna aikana (ks. kohta 5.2). Kapseleita ei saa avata, jotta vältetään potilaiden ja terveydenhoitohenkilökunnan tahaton altistuminen lääkeaineelle.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Raskaus tai imetys (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Jos naispotilas, joka voi tulla raskaaksi, ei noudata Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Mäkikuisman (*Hypericum perforatum*) samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alkion tai sikiön kuolema tai vaikeat synnynnäiset kehityshäiriöt

Erivedge voi aiheuttaa alkion tai sikiön kuoleman tai vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 4.6). Hedgehog-signalointireitin estäjien (ks. kohta 5.1), kuten vismodegibin, on osoitettu vaikuttavan haitallisesti alkioon ja/tai aiheuttavan sikiöepämuodostumia monille eläinlajeille, ja ne voivat aiheuttaa vaikeita epämuodostumia, kuten kallon ja kasvojen epämuodostumia, keskiviivan rakenteiden poikkeavuuksia ja raajojen kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Erivedgeä ei saa käyttää raskauden aikana.

Nainen, joka voi tulla raskaaksi – kriteerit

Erivedgen raskaudenehkäisyohjelman mukaan nainen, joka voi tulla raskaaksi, on:

- sukukypsä nainen,

- jolla on ollut kuukautiset milloin tahansa edellisten 12 kuukauden aikana
- jolta ei ole poistettu kohtua tai molempia munasarjoja tai jolla ei ole lääketieteellisesti varmistettua pysyvää ennen aikaista munasarjojen vajaatoimintaa
- jolla ei ole todettu genotyyppiä XY, Turnerin oireyhtymää tai synnynnäistä kohdun puuttumista
- jonka kuukautiset jäävät pois Erivedge-hoidon tai muiden syöpähoitojen seurauksena.

Potilasohjaus

Nainen, joka voi tulla raskaaksi:

Erivedge-hoitoa ei saa antaa naiselle, joka voi tulla raskaaksi, mutta ei noudata Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa.

Jos nainen voi tulla raskaaksi, hänen on ymmärrettävä, että:

- Erivedge voi aiheuttaa sikiöpämuodostumia
- hän ei saa ottaa Erivedgeä, jos hän on raskaana tai suunnittelee raskautta
- hänen on saatava negatiivinen tulos terveydenhoitohenkilökunnan tekemässä raskaustestissä Erivedge-hoidon alkamista edeltävien 7 vuorokauden aikana
- hänen on saatava negatiivinen tulos raskaustestissä kuukauden välein hoidon aikana, vaikka hänellä ei olisi enää kuukautisia
- hän ei saa tulla raskaaksi Erivedge-hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen
- hänen on pystyttävä huolehtimaan luotettavasta raskauden ehkäisystä
- hänen on käytettävä kahta suositeltua ehkäisymenetelmää (ks. jäljempänä kohta Raskauden ehkäisy ja kohta 4.6) Erivedge-hoidon aikana, paitsi jos hän sitoutuu pidättäytymään sukupuoliyhdyntästä hoidon aikana
- hänen on kerrottava terveydenhoitohenkilökunnalle, jos jokin seuraavista tapahtuu hoidon aikana tai 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen:
 - hän tulee raskaaksi tai jostakin syystä epäilee olevansa raskaana
 - hänen kuukautisensa jäävät tulematta normaalina aikana
 - hän lopettaa ehkäisymenetelmien käytön, paitsi jos hän sitoutuu pidättäytymään sukupuoliyhdyntästä
 - hän joutuu vaihtamaan ehkäisymenetelmää hoidon aikana
- hän ei saa imettää Erivedge-hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Miehet:

Vismodegibia erittyä siemennesteeseen. Jotta vältetään sikiön mahdollinen altistuminen lääkeaineelle raskauden aikana, miespotilaan on ymmärrettävä, että:

- Erivedge voi aiheuttaa sikiöpämuodostumia, jos hän on suojaamattomassa yhdynnässä raskaana olevan naisen kanssa
- hänen on aina käytettävä suositeltua ehkäisymenetelmää (ks. jäljempänä kohta Raskauden ehkäisy ja kohta 4.6)
- hänen on kerrottava terveydenhoitohenkilökunnalle, jos hänen kumppaninsa tulee raskaaksi hänen Erivedge-hoitonsa aikana tai kahden kuukauden kuluessa hänen viimeisestä lääkeannoksestaan.

Terveydenhoitohenkilökunta

Terveydenhoitohenkilökunnan on selitettävä potilaille kaikki Erivedgen raskaudenehkäisyohjelman ehdot niin, että he ymmärtävät ja hyväksyvät ne.

Raskauden ehkäisy

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naispotilaiden on käytettävä kahta suositeltua ehkäisymenetelmää, yhtä erittäin luotettavaa menetelmää ja yhtä estemenetelmää, Erivedge-hoidon aikana ja 24 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Miehet

Kaikkien miespotilaiden, myös niiden, joille on tehty vasektomia, on käytettävä aina kondomia (yhdessä spermisidin kanssa, jos mahdollista), kun he ovat sukupuoliyhdynnässä naiskumppanin kanssa Erivedge-hoidon aikana ja kahden kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Raskaustestit

Jos nainen voi tulla raskaaksi, terveydenhoitohenkilökunnan on tehtävä hänelle lääketieteellisesti valvottu raskaustesti hoidon alkamista edeltävien 7 vuorokauden aikana ja kuukausittain hoidon aikana. Raskaustestin herkkyyden on oltava vähintään 25 mIU/ml paikallisen saatavuuden mukaan. Kuukausittaisia raskaustestejä on jatkettava koko Erivedge-hoidon ajan, vaikka potilaan kuukautiset jäisivät pois hoidon aikana.

Rajoitukset lääkkeen määräämisessä ja toimittamisessa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

Erivedge määrätään ja toimitetaan potilaalle ensimmäisen kerran viimeistään 7 vuorokauden kuluessa negatiivisesta raskaustestistä (raskaustestin päivämäärä = päivä 1). Erivedge-lääkemääräys on kirjoitettava enintään 28 hoitopäiväksi, ja hoidon jatkaminen edellyttää uutta lääkemääräystä.

Koulutusmateriaali

Jotta vältettäisiin alkioiden ja sikiöiden altistuminen Erivedgelle, myyntiluvan haltija toimittaa terveydenhoitohenkilökunnalle ja potilaille koulutusmateriaalia (Erivedgen raskaudenehkäisyohjelma), jossa korostetaan erityisesti Erivedge-hoidon mahdollisia riskejä.

Vaikutukset postnataaliseen kehitykseen

Epifyysin ennenaikaista luutumista ja ennenaikaista murrosikää on raportoitu Erivedgelle altistuneilla pediatriisilla potilailla. Eliminaation puoliintumisaika on pitkä, joten näitä tapahtumia saattaa esiintyä tai ne saattavat edetä vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Vismodegibin on osoitettu aiheuttavan eri eläinlajeille vaikeita korjautumattomia muutoksia kasvavissa hampaissa (odontoblastien degeneraatiota/nekroosia, nesteen täyttämää kystoja hammasytimessä, juurikanavan luutumista sekä verenvuotoja) ja epifyseaalisen kasvulevyn sulkeutumista. Epifyysin ennenaikaista luutumista koskevat löydökset viittaavat siihen, että imeväisikäisiin ja vanhempiin lapsiin voi kohdistua mahdollinen lyhytkasvuisuuden ja hampaiden epämuodostumien riski (ks. kohta 5.3).

Verenluovutus

Potilaat eivät saa luovuttaa verta Erivedge-hoidon aikana eivätkä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Siittiöiden luovutus

Miespotilaat eivät saa luovuttaa siittiöitä Erivedge-hoidon aikana eivätkä 2 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Yhteisvaikutukset

CYP-entsyymien voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin, karbamatsepiinin tai fenytoiinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä, sillä plasman vismodegibipitoisuuden pienenemisen ja vismodegibin tehon heikkenemisen riskiä ei voida sulkea pois (ks. myös kohta 4.5).

Vaikea-asteiset ihon haittavaikutukset

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu lääkkeestä aiheutuneita vaikea-asteisia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia, jotka voivat olla hengenvaarallisia (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vismodegibin käytön aikana jokin näistä reaktioista, potilaalle ei saa milloinkaan enää aloittaa vismodegibihoitoa.

Muut varotoimet

Potilaille on kerrottava, etteivät he saa missään tapauksessa antaa tätä lääkettä kenellekään muulle. Potilaan on hävitettävä käyttämättä jääneet kapselit heti hoidon päätyttyä paikallisten vaatimusten mukaisesti (esim. palauttamalla kapselit apteekkiin tai lääkärille).

Apuaineet

Erivedge-kapselit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti eli käytännössä se ei sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden vaikutukset vismodegibiin

Vismodegibin ja pH:ta nostavien aineiden välillä ei oletettavasti esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kliinisessä tutkimuksessa 20 mg:n rabepratsoliannos (protonipumpun estäjä) otettuna 2 tuntia ennen kutakin vismodegibiannosta 7 päivän ajan vähensi sitoutumattoman vismodegibin pitoisuutta 33 %. Tämä yhteisvaikutus ei oletettavasti ole kliinisesti merkittävä.

Vismodegibin ja CYP450:n estäjien välillä ei oletettavasti esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kliinisessä tutkimuksessa vismodegibin kanssa päivittäin 7 päivän ajan samanaikaisesti otettu 400 mg:n flukonatsoliannos (kohtalainen CYP2C9:n estäjä), suurensi sitoutumattoman vismodegibin pitoisuutta 57 %. Tämä yhteisvaikutus ei oletettavasti kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä. Vismodegibin kanssa 7 päivän ajan päivittäin samanaikaisesti otettu 200 mg:n itrakonatsoliannos (voimakas CYP3A4:n estäjä) ei vaikuttanut terveillä vapaaehtoisilla vismodegibin AUC₀₋₂₄-arvoon.

Vismodegibin ja P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien välillä ei oletettavasti esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kliinisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla vismodegibillä ja itrakonatsolilla (voimakas P-glykoproteiinin estäjä) ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Jos vismodegibia annetaan yhtäaikaan CYP-entsyymien induktoreiden (rifampisiinin, karbamatsepiinin, fenytoiinin, mäkikuisman) kanssa, vismodegibialtistus saattaa pienentyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Vismodegibin vaikutukset muihin samanaikaisesti käytettäviin lääkevalmisteisiin

Ehkäisysteroidit

Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimukset, joihin osallistui syöpäpotilaita, osoittivat, ettei vismodegibin samanaikainen käyttö muuta etinyyliestradiolin eikä noretisteronin aikaansaamaa systeemistä altistusta. Yhteisvaikutustutkimus kesti kuitenkin vain 7 vuorokautta, joten ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että vismodegibi voi olla ehkäisysteroidien metaboloivien entsyymien induktori, jos hoito jatkuu pitempään. Induktio voisi pienentää ehkäisysteroidien aikaansaamaa systeemistä altistusta ja heikentää siten niiden ehkäisytehoa.

Vaikutukset spesifisiin entsyymeihin ja kuljetusproteiineihin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että vismodegibi voi toimia BCRP-kuljetusproteiinin (breast cancer resistance protein) estäjänä. In vivo -yhteisvaikutustietoja ei ole käytettävissä. Ei voida sulkea pois sitä, että vismodegibi saattaa suurentaa tämän proteiinin kuljettamien lääkeaineiden, kuten rosuvastatiinin, topotekaanin ja sulfasalatsiinin, aikaansaamaa altistusta. Näiden lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Vismodegibin ja CYP450:n substraattien välillä ei oletettavasti esiinny kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. CYP2C8 oli vismodegibin estovaikutukselle herkin CYP-isoformi *in vitro*. Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimukset, joihin osallistui syöpäpotilaita, osoittivat kuitenkin, ettei rosiglitatsonin (CYP2C8:n substraatti) aikaansaama systeeminen altistus muutu, kun sitä annetaan yhdessä vismodegibin kanssa. Tämän perusteella vismodegibi ei siis estä CYP-entsyymien toimintaa *in vivo*.

Vismodegibi on OATP1B1:n estäjä *in vitro*. Ei voida poissulkea, että vismodegibi saattaa lisätä altistusta OATP1B1:n substraateille, esim. bosentaanille, etsetimibille, glibenklamidille, repaglinidille, valsartaanille ja statiineille. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti, jos vismodegibiä käytetään yhdistelmänä jonkin statiinin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Koska vismodegibi voi aiheuttaa alkion tai sikiön kuoleman ja vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä, Erivedgeä käyttävät naiset eivät saa olla raskaana eivätkä he saa tulla raskaaksi hoidon aikana eivätkä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Erivedge-hoitoa ei saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät noudata Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa.

Raskaus tai kuukautisten poisjääminen

Jos potilas tulee raskaaksi, hänen kuukautisensa jäävät pois tai jos hän jostain syystä epäilee olevansa raskaana, hänen on ilmoitettava asiasta heti hoitavalle lääkärille.

Kuukautisten poisjäämistä Erivedge-hoidon aikana on pidettävä merkinä mahdollisesta raskaudesta, kunnes lääketieteellinen arvio on tehty ja vahvistus saatu.

Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:

Naisen, joka voi tulla raskaaksi, on pystyttävä huolehtimaan luotettavasta raskauden ehkäisystä. Hänen on käytettävä kahta suositeltua ehkäisymenetelmää, yhtä erittäin luotettavaa menetelmää ja yhtä estemenetelmää, Erivedge-hoidon aikana ja 24 kuukauden ajan viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Naisen, joka voi tulla raskaaksi, on noudatettava kaikkia luotettavaa ehkäisyä koskevia ohjeita, vaikka hänen kuukautisensa olisivat epäsäännölliset tai jäisivät pois.

Miehet

Vismodegibia erittyä siemennesteeseen. Jotta vältettäisiin sikiön mahdollinen altistuminen lääkeaineelle raskauden aikana, kaikkien miespotilaiden, myös niiden, joille on tehty vasektomia, on käytettävä aina kondomia (yhdessä spermisidin kanssa, jos mahdollista), kun he ovat sukupuoliyhdyntänsä naiskumppanin kanssa Erivedge-hoidon aikana ja kahden kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen.

Suosittelavat erittäin luotettavat ehkäisymenetelmät:

- Pitkävaikutteinen ehkäisyinjektio
- Munanjohtimet tukkiva sterilisaatio
- Vasektomia
- Kierukka.

Suosittelavat estemenetelmät:

- Mikä tahansa miehille tarkoitettu kondomi (spermisidin kanssa, jos mahdollista)
- Pessaari (spermisidin kanssa, jos mahdollista).

Raskaus

Erivedge voi aiheuttaa alkion tai sikiön kuoleman tai vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 4.4). Hedgehog-signaalointireitin estäjien (ks. kohta 5.1), kuten vismodegibin, on osoitettu vaikuttavan haitallisesti alkioon ja/tai aiheuttavan sikiöepämuodostumia monille eläinlajeille, ja ne voivat aiheuttaa vaikeita epämuodostumia, kuten

kallon ja kasvojen epämuodostumia, keskiviivan rakenteiden poikkeavuuksia ja raajojen kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Jos Erivedge-hoitoa saava nainen tulee raskaaksi, hoito on lopetettava heti.

Imetys

Ei tiedetä, missä määrin vismodegibi erittyy ihmisen rintamaitoon. Koska Erivedge saattaa aiheuttaa vakavia kehityshäiriöitä, naisten ei pidä imettää Erivedge-hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 5.3).

Hedelmällisyys

Erivedge-hoito saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, korjautuuko heikentynyt hedelmällisyys. Kliinisissä tutkimuksissa hedelmällisessä iässä olevilla naisilla on todettu amenorreaa (ks. kohta 4.8). Hedelmällisessä iässä olevien naisten kanssa on keskusteltava hedelmällisyyden säilyttämiseen tähtäävistä toimenpiteistä ennen Erivedge-hoidon aloittamista.

Miesten hedelmällisyys ei oletettavasti heikkene (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Erivedgellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi ≥ 30 prosentilla potilaista, olivat lihaskouristukset (74,6 %), hiustenlähtö (65,9%), makuhäiriö (58,7 %), laihtuminen (50,0 %), väsymys (47,1 %), pahoinvointi (34,8 %) ja ripuli (33,3 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla (taulukko 1) elinryhmittäin ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Erivedgen turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 138 potilaalla, jotka saivat hoitoa levinneeseen tyvisolusyöpään. Mukana oli sekä etäpesäkkeistä että paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavia potilaita. Neljässä 1. ja 2. vaiheen avoimessa kliinisessä tutkimuksessa potilaat saivat vähintään yhden annoksen Erivedgeä ainoana lääkkeenä ≥ 150 mg:n annoksina. Kliinisissä tutkimuksissa > 150 mg:n annokset eivät johtaneet suurempiin pitoisuuksiin plasmassa, ja > 150 mg:n annoksia saaneet potilaat ovat mukana analyysissä. Turvallisuutta arvioitiin lisäksi myyntiluvan jälkeisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1215 levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavaa turvallisuuden arviointiin soveltuvaa potilasta, joita hoidettiin 150 mg:n annoksella. Yleinen turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää ja paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavilla potilailla ja tutkimusten kesken, kuten alla on kuvattu.

Taulukko 1 Erivedgeä saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

MedDRA-elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu	Kuivuminen	
Hermosto	Makuhäiriöt Makuaistin puuttuminen	Heikentynyt makuaisti	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi Ripuli Ummetus Oksentelu Dyspepsia	Ylävatsakipu Vatsakipu	
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen kohoaminen**	Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio*****
Iho ja ihonalainen kudosis	Hiustenlähtö Kutina Ihottuma	Madaroosi Poikkeava karvoituksen kasvu	Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) / yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)*****
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihaskouristukset Nivelkipu Raajakipu	Selkäkipu Lihas- ja luustoperäinen rintakipu Lihaskipu Kylkikipu Lihas- ja luustokipu Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen kohoaminen***	Epifyysin ennenaikainen luutumisen****
Umpieritys			Ennenaikainen murrosikä****
Sukupuolielimet ja rinnat	Amenorrea*		

MedDRA-elinryhmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Painon lasku Väsymys Kipu	Voimattomuus	
<p>Kaikki haittavaikutukset vaikeusasteesta riippumatta on raportoitu NCI-CTCAE-kriteerien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 mukaan, ellei toisin ilmoiteta.</p> <p>*Levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneista 138 potilaasta 10 oli hedelmällisessä iässä olevia naisia. Näistä naisista kolmella esiintyi amenorreaa (30 %).</p> <p>MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p> <p>**Käsittää seuraavat suositellut termit: poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, kohonnut veren bilirubiiniarvo, kohonnut gammaglutamylitransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut alkalinen fosfataasiarvo, kohonnut maksaentsyymiä.</p> <p>***Havaittu potilailla myyntiluvan jälkeisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 1215 turvallisuuden arviointiin soveltuvaa potilasta.</p> <p>****Yksittäisiä tapauksia on raportoitu myyntiluvan jälkeisessä käytössä medulloblastoomaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).</p> <p>*****Lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita on raportoitu myyntiluvan jälkeisessä käytössä.</p> <p>*****Lääkkeestä aiheutuneita vaikea-asteisia ihoreaktioita (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysiä, yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia) on raportoitu myyntiluvan jälkeisessä käytössä.</p>			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasuhteen jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Erivedgeä on annettu annoksina, jotka ovat olleet 3,6 kertaa suurempia kuin suositeltu 150 mg:n vuorokausiannos. Näiden kliinisten tutkimusten aikana ei havaittu plasman vismodegibipitoisuuden suurenemista eikä toksisia vaikutuksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi:L01XX43.

Vaikutusmekanismi

Vismodegibi on suun kautta otettava pienimolekyylinen Hedgehog-signaalintireitin estäjä. Hedgehog-signaalintireitti, joka kulkee solukalvon läpäisevän smoothed-proteiinin (SMO) kautta, saa aikaan GLI (Glioma-Associated Oncogene) -transkriptiotekijöiden aktivoitumisen ja niiden siirtymisen tumaan sekä Hedgehog-kohdegeenien induktion. Monet näistä geeneistä osallistuvat proliferaatioon, eloonjäämiseen ja erilaistumiseen. Vismodegibi sitoutuu SMO-proteiiniin ja estää sen toimintaa ja pysäyttää näin myös Hedgehog-signaalin transduktion.

Kliininen teho ja turvallisuus

Keskeinen tutkimus, ERIVANCE BCC (SHH4476g), oli kansainvälinen, kahdessa kohortissa tehty yhden hoitohaaran monikeskustutkimus. Tyvisolusyöpä luokiteltiin etäpesäkkeiseksi, jos se oli levinnyt ihosta muualle elimistöön, kuten imusolmukkeisiin, keuhkoihin, luustoon ja/tai sisäelimiin. Paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavilla potilailla oli leikkaushoitoon soveltumattomia iholeesioita (leikkauskelvottomia, useita kertoja uusiutuneita leesioita, joiden kuratiivista poistoa pidettiin epätodennäköisenä, tai leikkaus johtaisi huomattavaan epämuodostumaan tai morbiditeettiin), ja sädehoito ei ollut tuottanut tulosta tai se oli vasta-aiheinen tai ei soveltunut potilaalle. Tyvisolusyövän diagnoosi vahvistettiin histologisesti ennen tutkimukseen ottamista. Gorlinin oireyhtymää sairastavat potilaat, joilla oli vähintään yksi levinneen tyvisolusyövän leesio ja jotka

täyttivät hyväksymiskriteerit, otettiin mukaan tutkimukseen. Potilaat saivat Erivedgä 150 mg vuorokaudessa suun kautta.

Hoitotehon arvioinnissa mukana olleen potilasjoukon mediaani-ikä oli 62 vuotta (46 % oli täyttänyt 65 vuotta), miesten osuus oli 61 % ja valkoihoisia oli 100 %. Etäpesäkkeisen tyvisolusyövän (mBCC) kohortissa aikaisemmin hoitoa saaneiden potilaiden osuus oli 97 %, ja he olivat saaneet leikkaushoitoa (97 %), sädehoitoa (58 %) ja systeemisiä hoitoja (30 %). Paikallisesti levinneen tyvisolusyövän (laBCC) kohortissa (n = 63) aikaisemmin hoitoa saaneiden potilaiden osuus oli 94 %, ja he olivat saaneet leikkaushoitoa (89 %), sädehoitoa (27 %) ja systeemisiä hoitoja / paikallishoitoja (11 %). Hoidon keston mediaani oli 12,9 kuukautta (vaihteluväli 0,7–47,8 kuukautta).

Ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattomaan arviointiin (independent review facility, IRF) perustuva objektiivinen hoitovaste (ORR) taulukossa 2 esitetyn yhteenvedon mukaisesti. Objektiiviseksi vasteeksi katsottiin täydellinen tai osittainen vaste kahdessa peräkkäisessä arvioinnissa, joiden välissä oli vähintään 4 viikkoa. Etäpesäkkeisen tyvisolusyövän kohortissa tuumorivaste arvioitiin kiinteiden kasvainten vastekriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) version 1.0 mukaan. Paikallisesti levinneen tyvisolusyövän kohortissa tuumorivasteen arviointi perustui ulkoisen kasvaimen ja haavaumien visuaaliseen arvioon, kasvaimen kuvantamiseen (mikäli tarpeen) ja kasvaimen biopsiaan. Paikallisesti levinneen tyvisolusyövän kohortissa potilaan katsottiin saavuttaneen hoitovasteen, jos vähintään yksi seuraavista kriteereistä täyttyi eikä tauti edennyt: 1) kohdeleesioiden [pisimpien läpimittojen summan (SLD)] pieneneminen ≥ 30 % lähtöarvosta radiologisesti mitattuna, 2) kohdeleesioiden ulkoisesti näkyvien mittojen SLD:n pieneneminen ≥ 30 % lähtöarvosta, 3) haavaumien täydellinen paraneminen kaikissa kohdeleesioissa. Taulukossa 2 on tiivistelmä keskeisistä tuloksista:

Taulukko 2 Erivedgen tehoa mittaavat tulokset tutkimuksessa SHH4476g (21 kuukauden riippumaton seuranta ja tutkijalääkärin arvioon perustuva 39 kuukauden seuranta viimeisen tutkimukseen otetun potilaan jälkeen): tehon arviointiin soveltuvat potilaat*[†]

	Riippumaton arviointi (IRF)		Tutkijan arviointi	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Hoitovasteen saavuttaneita	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Kokonaisvasteen 95 %:n CI	(19,2 %, 51,8 %)	(35,5 %, 60,6 %)	(30,8 %, 66,2 %)	(47,2 %, 71,7 %)
Täydellinen vaste	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Osittainen vaste	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabiili tauti	20	22	14	15
Etenevä tauti ‡	1	8	2	6
Vasteen keston mediaani (kk)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95 % CI)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)	(5,6, 17,0)	(9,0, 37,6)
Elinaika ilman taudin etenemistä, mediaani (kk)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95 % CI)	(7,4, 11,1)	(7,4, 14,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, 28,0)
Kokonaiselinajan mediaani, (kk)			33,4	NE
(95 % CI)			(18,1, NE)	(NE, NE)
1 vuoden elossaolo-osuus			78,7 %	93,2 %
(95 % CI)			(64,7, 92,7)	(86,8, 99,6)

NE= ei arvioitavissa

* Hoitotehon arviointiin soveltuvaan potilasjoukkoon kuuluivat kaikki tutkimukseen otetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen Erivedgeä ja joiden arkistoidun kudoksenäytteen tai lähtötilanteessa otetun biopsianäytteen riippumaton patologi oli tulkinnut tyvisolusyöväksi.

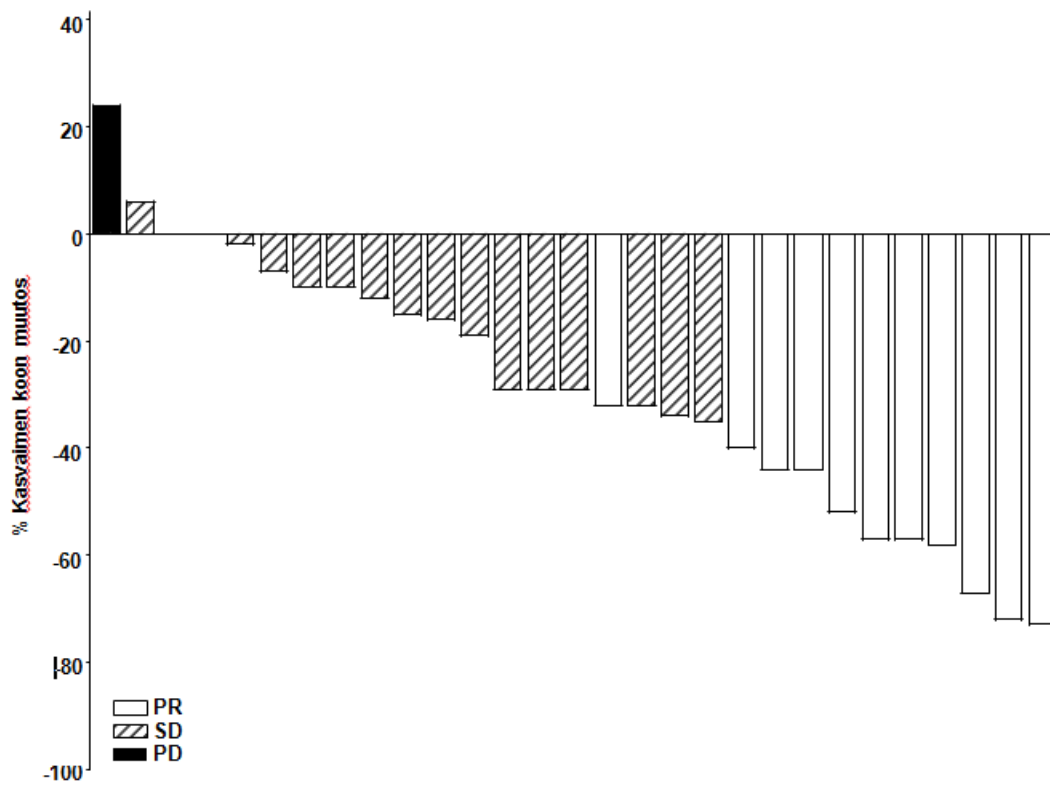
† Ei arvioitavissa / tiedot puuttuvat: tähän ryhmään kuului 1 etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää (mBCC) sairastanut potilas ja 4 paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää (laBCC) sairastanutta potilasta.

‡ Paikallisesti levinneen tyvisolusyövän (laBCC) kohortissa taudin katsottiin edenneen, jos jokin seuraavista kriteereistä täyttyi: 1) kohdeleesioiden pisimpien läpimittojen summa (SLD) on suurentunut ≥ 20 % pienimpään arvoon verrattuna (joko radiologisesti mitattuna tai ulkoisesti näkyvien mittojen perusteella), 2) kohdeleesioiden uudet haavaumat ovat kestäneet vähintään 2 viikkoa eikä merkkejä paranemisesta ole havaittavissa, 3) uusia leesioita on havaittu radiologisesti tai fyysikaalisessa tutkimuksessa, 4) muiden kuin kohdeleesioiden eteneminen RECIST-kriteerien perusteella.

**54 %:lla paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneista potilaista ei havaittu viitteitä tyvisolusyövästä histopatologisessa tutkimuksessa 24 viikon kuluttua.

Kuvien 1 ja 2 vesiputouskuvaajat, jotka kuvaavat kunkin potilaan kohdeleesio(ide)n maksimaalista pienenemistä, osoittavat, että molemmissa kohorteissa kasvaimet pienenivät suurimmalla osalla potilaista IRF:n arvion perusteella.

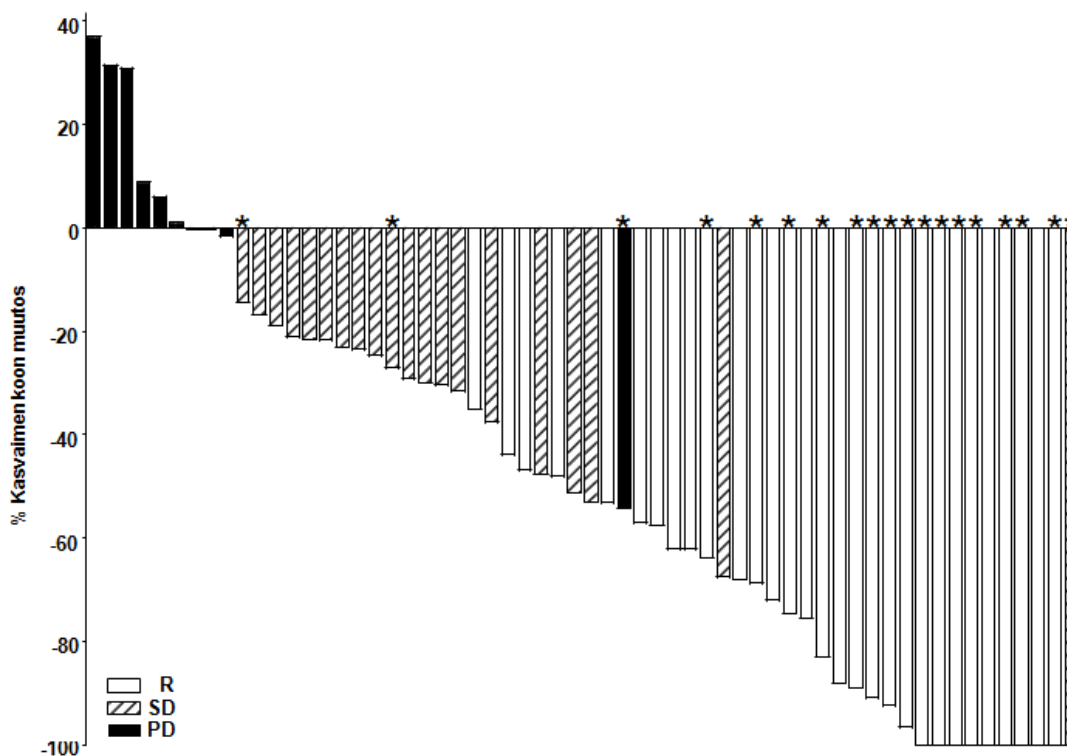
Kuva 1 SHH4476g – etäpesäkkeisen tyvisolusyövän kohortti



Huom: Kasvaimen koko perustuu kohdeleesioiden pisimpien mittojen summaan. PD = etenevä tauti, SD = stabiili tauti, PR = osittainen vaste. Kolmella potilaalla kasvaimen koon paras prosentuaalinen muutos oli 0. Nämä näkyvät kuvassa hyvin pieninä positiivisina pylväinä. Neljä potilasta jätettiin pois kuvasta: kolme potilasta, joilla oli stabiili tauti, arvioitiin vain muiden kuin kohdeleesioiden perusteella, ja yksi potilas ei ollut arvioitavissa.

Kuva 2

SHH4476g – paikallisesti levinneen tyvisolusyövän kohortti



Huom: Kasvaimen koko perustuu kohdelesioiden pisimpien mittojen summaan. PD = etenevä tauti, SD = stabiili tauti, R = vaste, * = haavauman/haavaumien täydellinen paraneminen. Vasteen arviointi perustui edellä määriteltyyn yhdistettyyn päätetapahtumaan. Neljän potilaan leesioita ei ollut käytettävissä eikä heitä otettu mukaan kuvaajaan.

Aika kasvaimen maksimaaliseen pienenemiseen

Potilailla, joiden kasvain pieneni, mediaaniaika kasvaimen maksimaaliseen pienenemiseen oli paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneiden ryhmässä 5,6 kuukautta ja etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää sairastaneiden ryhmässä 5,5 kuukautta IRF:n arvion perusteella. Tutkijan arvion mukaan mediaaniaika kasvaimen maksimaaliseen pienenemiseen oli paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneilla potilailla 6,7 kuukautta ja etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää sairastaneilla 5,5 kuukautta.

Sydämen sähköinen toiminta

Erivedgen hoitoannokset eivät vaikuttaneet QTc-aikaan perusteellisessa QTc-tutkimuksessa, jossa oli mukana 60 tervettä tutkittavaa.

Myyntiluvan jälkeisen tutkimuksen tulokset

Myyntiluvan jälkeinen vaiheen II kliininen, avoin, ei-vertaileva monikeskustutkimus (MO25616) tehtiin 1232 potilaalle, joilla oli levinnyt tyvisolusyöpä. Heistä 1215 potilasta oli tehon ja turvallisuuden arviointiin soveltuvia. 1119 potilaalla oli paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä ja 96 potilaalla oli etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä. Paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä määriteltiin iholeesioiksi, jotka olivat leikkaushoitoon soveltumattomia (leikkauskelvottomia, tai joiden leikkaaminen johtaisi huomattavaan epämuodostumaan) ja joiden sädehoito ei ollut tuottanut tulosta tai se oli vasta-aiheinen. Etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä määriteltiin histologisesti vahvistetuksi kaukaiseksi etäpesäkkeeksi. Ennen tutkimukseen ilmoittamista tyvisolusyövän diagnoosi vahvistettiin histologisesti. Potilaat saivat Erivedgeä 150 mg vuorokaudessa suun kautta. Kaikkien potilaiden mediaani-ikä oli 72 vuotta. Suurin osa potilaista oli miehiä (57 %); 8 %:lla oli etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä ja 92 %:lla puolestaan paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä. Etäpesäkkeisen taudin

kohortissa suurinta osaa oli hoidettu aiemmin ja he olivat saaneet leikkaushoitoa (91 %), sädehoitoa (62 %) ja systeemisiä hoitoja (16 %). Paikallisesti levinneen taudin kohortissa suurinta osaa oli hoidettu aiemmin ja he olivat saaneet leikkaushoitoa (85 %), sädehoitoa (28 %) ja systeemisiä hoitoja (7 %). Kaikkien potilaiden hoidon mediaanikesto oli 8,6 kuukautta (vaihteluväli 0–44,1). Hoitotehon arvioinnissa mukana olleessa potilasryhmästä, joilla oli mitattavissa oleva ja histologisesti vahvistettu tauti, 68,5 % paikallisesti levinneen taudin kohortin potilaista ja 36,9 % etäpesäkkeisen taudin kohortin potilaista vastasi hoitoon RECIST v1.1 -kriteerien mukaan. Vahvistetun vasteen (osittaisen tai täydellisen) saaneiden potilaiden vasteen keston mediaani oli paikallisesti edenneen taudin kohortissa 23,0 kuukautta (95 % luottamusväli: 20,4; 26,7) ja etäpesäkkeisen taudin kohortissa 13,9 kuukautta (95 % luottamusväli: 9,2; ei arvioitavissa). Täydellisen vasteen sai etäpesäkkeisen taudin kohortissa 4,8 % potilaista ja paikallisesti levinneen taudin kohortissa 33,4 % potilaista. Osittaisen vasteen sai etäpesäkkeisen taudin kohortissa 32,1 % potilaista ja paikallisesti levinneen taudin kohortissa 35,1 % potilaista.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Erivedgen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien tyvisolusyövän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Erivedge on yhdiste, joka läpäisee solukalvon erittäin hyvin ja liukenee huonosti veteen (luokka 2 biofarmaseuttisen luokittelujärjestelmän (BCS) mukaan). Erivedgen kerta-annoksen absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo (variaationkerroin, CV%) on 31,8 (14,5) %. Imeytyminen on saturoituvaa, mikä käy ilmi siitä, ettei Erivedge-altistus suurene suoraan suhteessa annokseen 270 mg:n ja 540 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta vismodegibin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkityksellisissä olosuhteissa (vakaa tila). Siksi Erivedge voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Jakautuminen

Vismodegibin jakautumistilavuus on pieni, 16,4–26,6 litraa. Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuusalueilla vismodegibi sitoutuu huomattavassa määrin (97 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Vismodegibi sitoutuu sekä ihmisen seerumin albumiiniin että happamaan alfa-1-glykoproteiiniin (AAG). Kliinisesti merkityksellisillä pitoisuusalueilla sitoutuminen AAG:hen on saturoituvaa *in vitro*. Sitoutumisaste potilaiden plasman proteiineihin *ex vivo* on > 99 %. Vismodegibipitoisuudet korreloivat voimakkaasti AAG-pitoisuuksiin, ja AAG ja vismodegibin kokonaismäärä vaihtelevat samansuuntaisesti ajan myötä, ja sitoutumattoman vismodegibin pitoisuudet ovat johdonmukaisesti pieniä.

Biotransformaatio

Vismodegibi eliminoituu hitaasti sekä metaboloitumalla että lähtöaineen erittymisen kautta. Vismodegibi on vallitsevana plasmassa, ja sen osuus on yli 98 % verenkierrossa tavattavasta kokonaispitoisuudesta (metaboliitit mukaan luettuina). Vismodegibin metaboloitumistiet ihmiselimistössä ovat hapettuminen, glukuronidaatio ja harvinainen pyridiinirenkään pilkkoutuminen. CYP2C9 vaikuttaa osittain edistävän vismodegibin metaboliaa *in vivo*.

Eliminaatio

Suun kautta annetun annoksen jälkeen radioaktiivisesti merkitty vismodegibi imeytyy ja eliminoituu sitten hitaasti sekä metaboloitumalla että erittymällä lähtöaineena. Annetusta annoksesta suurin osa (82 %) erittyy ulosteeseen ja 4,4 % virtsaan. Vismodegibi ja sen metaboloitumistuotteet eliminoituvat pääasiassa maksan kautta.

Jatkuvan kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen vismodegibin farmakokinetiikka näyttää olevan epälineaarinen, mikä johtuu saturoituvasta imeytymisestä ja saturoituvasta sitoutumisesta proteiineihin. Suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen vismodegibin terminaalinen puoliintumisaika on noin 12 vuorokautta.

Vismodegibin vakaan tilan aikaisen puoliintumisajan arvioidaan olevan 4 vuorokautta jatkuvan päivittäisen annostelun aikana. Vismodegibin kokonaispitoisuudet plasmassa kumuloituvat kolminkertaisiksi jatkuvan päivittäisen annostelun aikana.

Vismodegibi estää UGT2B7:n toimintaa *in vitro*, ja vastaava estovaikutus voi olla mahdollinen myös *in vivo* suolistossa.

Erytisyryhmät

Iäkkäät

Iäkkäitä potilaita koskevia tietoja on vähän. Kliinisissä tutkimuksissa levinnyttä tyvisolusyöpää sairastaneista potilaista noin 40 % oli iäkkäitä (≥ 65 -vuotiaita). Populaatiofarmakokineettiset analyysit viittaavat siihen, ettei iällä ole kliinisesti merkittävää vaikutusta vismodegibin vakaan tilan pitoisuuteen.

Sukupuoli

Sukupuoli ei näytä vaikuttavan vismodegibin farmakokinetiikkaan 121 miehen ja 104 naisen yhdistetyistä tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Etninen tausta

Muista kuin valkoihoisista potilaista on vain vähän tutkimustietoa. Koska muita kuin valkoihoisia tutkittavia oli vain < 3 % koko tutkimusjoukosta (6 mustaihoista, 219 valkoihoista), etnistä taustaa ei arvioitu kovariaattina populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Munuaisten vajaatoiminta

Suun kautta otetun vismodegibin erittyminen munuaisten kautta on vähäistä. Lievällä ja keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei siksi todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta vismodegibin farmakokinetiikkaan. Lievää (BSA-indeksoitu kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min, $n = 58$) tai keskivaikeaa (BSA-indeksoitu kreatiniinipuhdistuma 30–50 ml/min, $n = 16$) munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella lievällä ja keskivaikealla munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta vismodegibin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän tietoja saatavissa.

Maksan vajaatoiminta

Vismodegibin pääasiallisia eliminaatioreittejä ovat maksametabolia ja sapen/suoliston kautta tapahtuva erittyminen. Maksan vajaatoimintaa (vajaatoiminnan vaikeusaste perustuu potilaan ASAT-arvoon ja kokonaisbilirubiinipitoisuuteen) sairastavilla potilailla tehdystä kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin useiden vismodegibiannosten antamisen jälkeen, että vismodegibin farmakokineettinen profiili oli lievää (NCI-ODWG-kriteerit, $n = 8$), keskivaikeaa (NCI-ODWG-kriteerit, $n = 6$) ja vaikeaa (NCI-ODWG-kriteerit, $n = 3$) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrannollinen farmakokineettiseen profiiliin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali ($n = 9$), (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Farmakokineettiset tiedot lapsipotilaista ovat riittämättömät.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Erivedgen prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirillä, rotilla ja koirilla.

Toistuvien annosten toksisuus

Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa, jotka tehtiin rotilla ja koirilla, Erivedgen siedettävyyttä rajoittivat yleensä epäspesifiset toksisuuden ilmenemismuodot, kuten painon lasku ja ruoankulutuksen pieneneminen. Muita löydöksiä kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla olivat ulosteen muutokset, luustolihasen nykiminen tai vapina, karvanlähtö, turvotus, hyperkeratosis follicularis ja tulehdus polkuanturoissa sekä suurentunut LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuus. Joillakin koirilla todettiin hematokriitti- tai trombosyyttirvon laskua kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla. Näillä eläimillä ei kuitenkaan havaittu primaarista vaikutusta luuytimeen.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimukset tehtiin hiirillä ja rotilla. Karsinogeenisuutta todettiin vain rotilla ja se rajoittui hyvänlaatuisiin karvatupen kasvaimiin, pilomatriksoomat ja keratoakantoomat mukaan lukien, joita havaittiin ihmisen suositusannokseen nähden $\geq 0,1$ -kertaisilla (pilomatriksoomat) ja $\geq 0,6$ -kertaisilla (keratoakantoomat) vakaan tilan pitoisuuksilla $AUC_{(0-24h)}$. Kummallakaan tutkitulla lajilla ei todettu pahanlaatuisia kasvaimia. Kliinisissä Erivedge-tutkimuksissa ei ole raportoitu hyvänlaatuisia karvatupen kasvaimia, ja tämän löydöksen merkitys ihmisen kannalta on epävarma.

Mutageenisuus

Genotoksisuutta ei havaittu *in vitro*-testeissä (takaisinmutaatiotesti bakteereilla [Amesin testi] ja ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuudesta) eikä rotan luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*.

Hedelmällisyys

Vismodegibin vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen selvittäneessä 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin rakkularauhasten absoluuttisen painon merkittävää lisääntymistä ja eturauhasen absoluuttisen painon vähenemistä. Lisäksi elimen painon ja terminaalisen ruumiinpainon suhde oli suurentunut merkittävästi lisäkivesten, lisäkivesten hännän, kivesten ja rakkularauhasten osalta. Tässä samassa tutkimuksessa ei todettu histopatologisia löydöksiä urosten lisääntymiselimissä eikä vaikutuksia urosten hedelmällisyyttä koskeviin päätetapahtumiin, liikkuvien siittiöiden prosenttiosuus mukaan lukien, lääkkeenantojakson lopussa annetuilla annoksilla 100 mg/kg/vrk eikä palautumisvaiheessa (vastaa 1,3-kertaista vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvoa ihmiselle suositeltuun annokseen nähden). Lisäksi vismodegibin yleistä toksisuutta selvittäneissä enimmillään 26 viikkoa kestäneissä sukukypsillä rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia urosten lisääntymiselimiin. Neljä viikkoa kestäneessä yleistoksikologisessa tutkimuksessa sukukypsillä koirilla havaittiin rappeutuneiden itusolujen ja hypospermian lisääntymistä, kun annetut annokset olivat ≥ 50 mg/kg/vrk, mutta tämän havainnon yhteys vismodegibiin ei varmistunut.

Rottien 26 viikkoa kestäneessä hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin vismodegibiin liittyneitä vaikutuksia naaraiden lisääntymiselimiin heti hoidon päättymisen jälkeen, kun annetut annokset olivat olleet 100 mg/kg/vrk. Havaittuja vaikutuksia olivat implantaatioiden väheneminen, ennen implantaatiota kuolleiden alkioiden prosenttiosuuden lisääntyminen sekä niiden emojen lukumäärän vähenemistä, joilla oli elinkykyisiä sikiöitä. 16 viikon palautumisjakson jälkeen ei havaittu samankaltaisia löydöksiä. Korreloivia histopatologisia muutoksia ei havaittu. Naarasrottien saamasta annoksesta 100 mg/kg aiheutuva altistus on 1,2-kertainen ihmiselle suositellusta annoksesta aiheutuvaan vakaan tilan AUC_{0-24h} -arvoon nähden. Lisäksi vismodegibin yleistä toksisuutta selvittäneessä 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa havaittiin annoksella 100 mg/kg/vrk keltarauhasen lukumäärän vähenemistä. Tämä vaikutus ei ollut korjautunut kahdeksan viikon mittaisen palautumisjakson loppuun mennessä.

Teratogeenisuus

Alkion ja sikiönkehitystutkimuksessa, jossa tiineille rotille annettiin vismodegibia päivittäin organogeneesin aikana, vismodegibi läpäisi istukan ja sillä oli erittäin haitallinen vaikutusalkioon ja sikiöön. Kun emoille annettiin annoksia, joiden aikaansaama altistus oli 20 % potilaiden tyypillisestä altistuksesta vakaan tilan aikana, sikiöillä todettiin kallon ja kasvojen epämuodostumia, avoin perineum ja varpaiden puuttumista ja/tai yhteenkasvamista. Suurempia annoksia annettaessa alkiokuolleisuus oli 100 %.

Postnataalin kehitys

Vismodegibin mahdollisista vaikutuksista postnataaliseen kehitykseen ei ole tehty tutkimuksia. Kasvavien hampaiden korjautumattomat kehityshäiriöt ja reisiluun kasvulevyn ennenaikainen sulkeutuminen, joita havaittiin rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisillä altistustasoilla, ovat kuitenkin esimerkkejä postnataaliseen kehitykseen kohdistuvista riskeistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisus

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Natriumlauryylisulfaatti
Povidoni (K29/32)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Talkki
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Liivate

Painoväri

Sellakka (kiillotusaine)
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on turvasuljin ja joka sisältää 28 kovaa kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi purkki. Purkin korkki on valmistettu polypropyleenistä, minkä sisäpuolella on alumiinifoliopäällysteisestä vahatusta kartongista valmistettu tiiviste.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Potilaan on hävitettävä käyttämätön lääkevalmiste heti hoidon päätyttyä paikallisten vaatimusten mukaisesti (esim. palauttamalla kapselit apteekkiin tai lääkärille).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/848/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12. heinäkuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin valmiste tulee markkinoille kussakin jäsenmassa, myyntiluvan haltijan on sovittava yhdessä kunkin jäsenmaan toimivaltaisen viranomaisen kanssa seuraavista:

- Lääketurvatieottoen kansallinen osa
- Käytettävät menetelmät kerätessä tietoa Erivedgen käytöstä ja raskaudenehkäisyä koskevan lääketurvaohjelman noudattamisesta ja sen tehokkuudesta
- Terveydenhoitohenkilökunnalle ja potilaalle tarkoitettun aineiston muoto ja sisältö

Myyntiluvan haltijan on toimitettava lääketurvatieote terveydenhuollon ammattilaisille valmisteen tullessa markkinoille, ja siihen tulee sisältyä seuraavat osat:

- Raportoijan hyväksymä keskeinen teksti
- Kansalliset erityisvaatimukset, joista on sovittu yhdessä jäsenmaan toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja jotka koskevat:
 - Valmisteen jakelua
 - Toimenpiteitä, joilla varmistetaan, että kaikki asianmukaiset toimet on tehty ennen Erivedgen määräämistä ja jakelua.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava jatkuvasti siitä, että kaikille lääkäreille, joiden odotetaan määräävän Erivedgeä, toimitetaan seuraava aineisto:

Tiedot valmisteesta

Terveydenhoitohenkilökunnan muistutuskortti

Potilaan koulutusmateriaali eli potilasesite

Ohjeet potilaan neuvontaan

Terveydenhoitohenkilökunnan muistutuskortin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Terveydenhoitohenkilökunnan velvollisuudet Erivedgeä määrättäessä
 - Potilaille on annettava kattavaa neuvontaa ja ohjausta
 - On varmistettava, että potilaat kykenevät noudattamaan Erivedgen turvalliseen käyttöön liittyviä vaatimuksia
 - On huolehdittava siitä, että potilaat saavat potilaan koulutusmateriaalin
- Tiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - Kuukausittaisen raskaustestin tarpeellisuus, vaikka potilaalla ei olisi kuukautisia
 - Asianmukaisen raskaudenehkäisyn tarpeellisuus Erivedge-hoidon aikana ja 24 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen
 - Potilas ei saa imettää Erivedge-hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana hoidon päättymisen jälkeen
- Tiedot miehille
 - Miehen on käytettävä kondomia, kun hän on sukupuoliyhdyntässä naiskumppanin kanssa Erivedge-hoidon aikana ja 2 kuukauden aikana hoidon päättymisen jälkeen
 - Mies ei saa luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksen jälkeen
- Potilasta on kehoitettava ilmoittamaan terveydenhoitohenkilökunnalle heti, jos naispotilas tai miespotilaan naiskumppani epäilee olevansa raskaana
 - Terveydenhoidon ammattilaisen on tutkittava raskauden tilanne, kerrottava potilaalle teratogeenisuuden riskistä ja annettava potilaalle lähete neuvontaan erikoislääkärin vastaanotolle
 - Terveydenhoidon ammattilaisen on raportoitava varmistuneet raskaudet myyntiluvan haltijalle
- Potilasta on muistutettava, että käyttämättömät kapselit on palautettava hoidon päättyessä (kapselien hävittäminen tapahtuu paikallisten vaatimusten mukaisesti).
- Potilaille on kerrottava, etteivät he saa luovuttaa verta hoidon aikana eivätkä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksensa jälkeen.

Ohjeet potilaan neuvontaan

- Lääkärit voivat käyttää Ohjeita potilaan neuvontaan apuna siinä, miten potilaalle kerrotaan Erivedge-hoidon teratogeenisuuden riskistä.

Erivedgeä koskevan potilaan koulutusmateriaalin eli potilasesitteen tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Tietoa potilaille Erivedge-hoitoon liittyvästä sikiöpämuodostumien vaarasta ja siitä, että on tärkeää välttää sikiön altistuminen valmistelle
- Asianmukaisen raskaudenehkäisyn tarpeellisuus ja asianmukaisten ehkäisymenetelmien määritelmät
- Erivedgen lääkemääräyksen toimittamista koskevat kansalliset tai muut soveltuvat erityisjärjestelyt
- Erivedgeä ei saa antaa kenellekään muulle
- Tiedot tarpeettomien lääkkeiden hävittämisestä
- Erivedge-kapselit on säilytettävä poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä
- Potilas ei saa luovuttaa verta hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksensa jälkeen
- Potilas ei saa imettää hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana viimeisen lääkeannoksensa jälkeen
- Potilaan on kerrottava terveydenhoitohenkilökunnalle kaikista haittatapahtumista
- Tiedot naisille, jotka voivat tulla raskaaksi
 - Raskaudenehkäisyohjelman kuvaus
 - Asianmukaisen raskaudenehkäisyn tarpeellisuus Erivedge-hoidon aikana ja 24 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen
 - Raskaustesti hoitoa edeltävien enintään 7 vuorokauden aikana ja lääketieteellisesti valvotut raskaustestit kuukausittain hoidon aikana
 - Erivedge-hoito on lopetettava, jos raskautta epäillään
 - Potilaan on ilmoitettava epäilystä raskaudesta heti häntä hoitavalle terveydenhoitohenkilökunnalle
- Tiedot miehille
 - Kondomin käytön tarpeellisuus (vaikka miehelle olisi tehty vasektomia) Erivedge-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen, jos sukupuolikumppani on raskaana tai voi tulla raskaaksi
 - Jos kumppani tulee raskaaksi, miehen on ilmoitettava asiasta heti terveydenhoitohenkilökunnalle
 - Mies ei saa luovuttaa siittiöitä hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erivedge 150 mg kovat kapselit
vismodegibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 150 mg vismodegibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä murskaa, avaa äläkä pureskele kapselia
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Vaikeiden synnynnäisten epämuodostumien vaara
Älä käytä raskauden äläkä imetyksen aikana
Noudata Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jääneet kapselit on palautettava hoidon päätyttyä

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/848/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

erivedge

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erivedge 150 mg kovat kapselit
vismodegibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kapseli sisältää 150 mg vismodegibiä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Älä murskaa, avaa äläkä pureskele kapselia
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Vaikeiden synnynnäisten epämuodostumien vaara
Älä käytä raskauden äläkä imetyksen aikana
Noudata Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmaa

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämättä jääneet kapselit on palautettava hoidon päätyttyä

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/848/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Erivedge 150 mg kovat kapselit vismodegibi

Erivedge voi aiheuttaa vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä. Se voi johtaa lapsen kuolemaan joko ennen syntymää tai heti syntymän jälkeen. Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. Sinun on noudatettava tässä pakkausselosteessa annettuja ohjeita raskaudenehkäisystä.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Erivedge on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Erivedgeä
3. Miten Erivedgeä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Erivedgen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Erivedge on ja mihin sitä käytetään

Mitä Erivedge on

Erivedge on syöpälääke, ja sen vaikuttava aine on vismodegibi.

Mihin Erivedgeä käytetään

Erivedge on tarkoitettu aikuispotilaille tietyn tyypin ihosyövän, levinneen tyvisolusyövän, hoitoon. Sitä käytetään, kun syöpä:

- on levinnyt muualle elimistöön (tällöin siitä käytetään nimitystä ”etäpesäkkeinen” tyvisolusyöpä)
- on levinnyt viereisille alueille (tällöin siitä käytetään nimitystä ”paikallisesti levinnyt” tyvisolusyöpä) eikä sitä voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla.

Kuinka Erivedge vaikuttaa

Tyvisolusyöpä kehittyy, kun terveiden ihosolujen DNA vaurioituu eikä elimistö pysty korjaamaan vauriota. Tällainen vaurio voi muuttaa tiettyjen proteiinien toimintaa näissä soluissa, ja vaurioituneet solut muuttuvat syöpäsoluiksi ja alkavat kasvaa ja jakautua. Erivedge on syöpälääke, joka estää tyvisolusyövän kehittymiseen osallistuvan tärkeän proteiinin toimintaa. Tämä voi hidastaa syöpäsolujen kasvua, pysäyttää niiden kasvun tai tappaa syöpäsolut. Tämän seurauksena ihosyöpäkasvain voi pienentyä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Erivedgeä

Lue lääkärin antamat yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat erityisesti Erivedgen vaikutuksia syntymättömään lapseen.

Lue huolellisesti lääkärin antama potilasesite ja noudata siinä annettuja ohjeita.

Älä ota Erivedgeä

- jos olet **allerginen** vismodegibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet **raskaana**, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista hoidon aikana tai 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen. Erivedge saattaa aiheuttaa sikiövaurioita tai syntymättömän lapsen kuoleman.
- jos **imetät** tai suunnittelet imettämistä hoidon aikana tai 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Erivedge äidinmaitoon ja voiko se vahingoittaa imetettävää lasta.
- jos voit tulla raskaaksi, mutta et voi tai halua käyttää välttämättömiä ehkäisymenetelmiä **Erivedgen raskaudenehkäisyohjelmassa** kerrotulla tavalla
- jos käytät samanaikaisesti mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmistetta, jota käytetään masennuksen hoitoon (ks. ”Muut lääkevalmisteet ja Erivedge”).

Lisätietoa edellä kuvatuista asioista on kohdissa ”Raskaus, imetys ja suvunjatkamiskyky” sekä ”Ehkäisyohjeet miehille ja naisille”.

Älä ota tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista ennen kuin otat Erivedgeä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Erivedgeä, jos sinulla on kysyttävää tämän kohdan ohjeista:

- Sinun ei pidä luovuttaa verta missään vaiheessa hoidon aikana eikä 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.
- Jos olet mies, sinun ei pidä luovuttaa siemennestettä missään vaiheessa hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana viimeisen annoksen jälkeen.
- Erivedge-hoidon yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita. Jos havaitset kohdassa 4 kuvattuja oireita, lopeta Erivedge-hoito ja hakeudu heti lääkäriin.
- Älä koskaan anna tätä lääkettä kenellekään muulle. Palauta käyttämättä jääneet kapselit hoidon päätyttyä. Kysy lääkäriltä tai apteekista, mihin kapselit palautetaan.

Lapset ja nuoret

Erivedge-hoitoa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Ei tiedetä, onko lääke turvallinen tai tehokas tämän ikäryhmän hoidossa. Erivedge voi aiheuttaa luiden kasvun pysähtymisen ja johtaa murrosiän alkamiseen ennen aikaisesta (tytöillä ennen 8 vuoden ikää ja pojilla ennen 9 vuoden ikää). Tämä voi tapahtua jopa Erivedgen käytön lopettamisen jälkeen. Tällä lääkkeellä tehdyissä eläinkokeissa on tullut esiin kasvavien hampaiden ja luiden kehitykseen liittyviä ongelmia.

Muut lääkevalmisteet ja Erivedge

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös ilman reseptiä myytävät lääkkeet sekä vitamiinit ja luontaistuotteet.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Erivedgen tehoon tai lisätä haittavaikutusten vaaraa. Erivedge voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rifampisiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- karbamatsepiini, fenytoiini – käytetään epilepsian hoitoon
- etsetimibi ja statiinit, kuten atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini – käytetään korkeiden kolesteroliarvojen alentamiseen
- bosentaani, glibenklamidi, repaglinidi, valsartaani

- topotekaani – käytetään tiettyntyyppisten syöpäsairauksien hoitoon
- sulfasalatsiini – käytetään tiettyjen tulehdussairauksien hoitoon, ja erityisesti
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) – rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon, sillä sitä ei saa käyttää samanaikaisesti Erivedgen kanssa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

Älä ota Erivedgeä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista hoidon aikana tai 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Sinun on lopetettava hoito heti ja kerrottava lääkärille, jos: kuukautisesi jäävät tulematta tai epäilet, että ne ovat jääneet tulematta, tai sinulla on normaalista poikkeavaa kuukautisvuotoa tai epäilet olevasi raskaana. Jos tulet raskaaksi Erivedge-hoidon aikana, sinun on lopetettava hoito ja kerrottava asiasta heti lääkärille.

Erivedge voi aiheuttaa vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä. Se voi myös johtaa syntymättömän lapsen kuolemaan. Yksityiskohtaiset ohjeet (Erivedgen raskaudenehkäisyohjelma), jotka olet saanut lääkäriltä, koskevat erityisesti Erivedgen vaikutuksia syntymättömään lapseen.

Imetys

Älä imetä hoidon aikana äläkä 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö Erivedge rintamaitoon ja voiko se vahingoittaa imetettävää lasta.

Hedelmällisyys

Erivedge saattaa heikentää naisen kykyä saada lapsia. Joidenkin naisten kuukautiset ovat jääneet pois Erivedge-hoidon aikana. Jos sinulle käy näin, ei tiedetä, alkavatko kuukautisesi myöhemmin uudelleen. Keskustele lääkärin kanssa, jos haluat myöhemmin saada lapsia.

Ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Erivedge-hoitoa saavat naiset

Kysy lääkäriltä ennen hoidon aloittamista, voisitko tulla raskaaksi. Vaikka kuukautisesi olisivat jääneet pois, sinun on tärkeää kysyä lääkäriltä, onko vähäisintäkään vaaraa, että voisit tulla raskaaksi.

Jos voit tulla raskaaksi:

- sinun on huolehdittava siitä, että et tule raskaaksi Erivedge-hoidon aikana
- käytä kahta ehkäisymenetelmää, yhtä erittäin luotettavaa menetelmää ja yhtä estemenetelmää (esimerkkejä jäljempänä)
- sinun on jatkettava ehkäisyä vielä 24 kuukauden ajan tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen – koska Erivedgeä saattaa olla elimistössäsi jopa 24 kuukautta sen jälkeen, kun olet ottanut viimeisen lääkeannoksesi.

Suosittelavat ehkäisymenetelmät: Keskustele lääkärin kanssa sinulle parhaiten sopivista kahdesta ehkäisymenetelmästä.

Käytä yhtä erittäin luotettavaa ehkäisymenetelmää, joita ovat:

- pitkävaikutteinen ehkäisyruiske (ehkäisyinjektio)
- kohdunsisäinen ehkäisin ("kierukka")
- kirurginen sterilisaatio.

Sinun on käytettävä samanaikaisesti myös yhtä estemenetelmää, joita ovat:

- kondomi (yhdessä siittiöitä tuhoavan spermisidin kanssa, jos mahdollista)
- pessaari (yhdessä siittiöitä tuhoavan spermisidin kanssa, jos mahdollista).

Lääkäri huolehtii siitä, että sinulle tehdään raskaustesti:

- 7 vuorokauden kuluessa ennen hoidon alkamista – näin varmistetaan, että et ole raskaana
- kerran kuukaudessa hoidon aikana.

Sinun on kerrottava heti lääkärille hoidon aikana tai 24 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen, jos:

- epäilet, että käyttämäsi ehkäisymenetelmät ovat pettäneet, mistä tahansa syystä
- kuukautisesi jäävät pois
- lopetat ehkäisyn käytön
- joudut vaihtamaan ehkäisymenetelmää.

Erivedge-hoitoa saavat miehet

Erivedge voi kulkeutua siemennesteeseen. Käytä aina kondomia (siittiöitä tuhoavan spermisidin kanssa, jos mahdollista), kun olet sukupuoliyhdyntässä naiskumppanin kanssa, vaikka sinulle olisi myös tehty sterilisaatio (siemenjohtimien katkaisu eli vasektomia). Toimi näin hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Sinun ei pidä luovuttaa siittiöitä missään vaiheessa hoidon aikana eikä 2 kuukauden aikana tämän lääkkeen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Erivedge ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi eikä kykyysi käyttää työkaluja tai koneita. Keskustele lääkärin kanssa, jos olet epävarma.

Erivedge sisältää laktoosia ja natriumia

Erivedge sisältää maitosokeria eli laktoosia. Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Erivedgeä otetaan

Ota Erivedgeä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkkeen ottaminen

Suositteltu annos on yksi kapseli joka päivä.

- Niele kapseli kokonaisuena veden kera.
- Älä murskaa tai avaa kapselia äläkä pure sitä rikki, sillä se voi aiheuttaa tahatonta altistumista kapselin sisällölle.
- Erivedge voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Erivedgeä kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin kanssa, jos olet ottanut enemmän Erivedgeä kuin sinun pitäisi.

Jos unohtat ottaa Erivedgen

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen vaan jatka hoitoa ottamalla seuraava annos normaaliin aikaan.

Jos lopetat Erivedgen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä neuvottelematta ensin lääkärin kanssa, sillä se voi heikentää hoidon tehoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Erivedgekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erivedge voi aiheuttaa vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä. Se voi myös johtaa lapsen kuolemaan joko ennen syntymää tai heti syntymän jälkeen. Et saa tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana (ks. kohta 2 ”Älä ota Erivedgeä” ja ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).

Muut haittavaikutukset on esitetty vaikeusasteen ja yleisyyden mukaisessa järjestyksessä:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- hedelmällisessä iässä olevien naisten kuukautisten poisjääminen
- ruokahaluttomuus ja laihtuminen
- väsymys
- lihaskouristus
- ripuli
- hiustenlähtö
- ihottuma
- makuaistin muutokset tai makuaistin täydellinen häviäminen
- ummetus
- oksentelu tai kuvotuksen tunne (pahoinvointi)
- vatsavaivat tai ruoansulatusvaivat
- nivelkipu
- kipu (yleinen) tai käsivarsien, jalkojen kipu
- kutina.

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- rintakehän, selän tai kyljen kipu
- energian puute tai voimattomuus
- elimistön nestehukka (kuivuminen)
- lihas-, jänne-, nivelside- tai luukipu
- mahakipu
- makuaistin häviäminen
- poikkeava karvoituksen kasvu
- silmäripsien irtoaminen (mataroosi)
- veriarvojen muutokset, kuten kohonneet maksa-arvot tai kohonneet kreatiinifosfokinaasiarvot (proteiini, joka on pääasiassa peräisin lihaksista).

Tuntematon

- luiden kasvun pysähtyminen (epifyysin ennenaikainen luutumisen)
- ennenaikainen puberteetti (murrosikä)
- maksavaurio
- vakavat ihoreaktiot:
 - keholla havaittavat punoittavat kokardimaiset näppylät tai pyöreät laikut, joiden keskellä on usein rakkula, ihon kuoriutuminen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat; ihoreaktioita edeltää usein kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
 - laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja suurentuneet imusolmukkeet (DRESS-oireyhtymä eli lääkkeestä aiheutuva yliherkkysoireyhtymä)
 - punainen, hilseilevä, laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihonalaisia kyhmyjä ja johon liittyy hoidon alussa kuumetta (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Erivedgen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 30 °C.
- Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.
- Kun hoitosi on päättynyt, palauta kaikki käyttämättä jääneet kapselit. Tämä estää lääkkeiden väärinkäytön ja auttaa suojelemaan luontoa. Kysy lääkäriltä tai apteekista, mihin lääkkeet palautetaan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Erivedge sisältää

- Vaikuttava aine on vismodegibi. Yksi kova kapseli sisältää 150 mg vismodegibiä.

Muut aineet ovat:

- Kapselin sisus: mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, natriumlauryylisulfaatti, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), talkki ja magnesiumstearaatti.
- Kapselin kuori: punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi, liivate
- Painoväri: shellakka (kiillotusaine) ja musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kapseleissa on läpinäkymätön vaaleanpunainen runko-osa, jossa on merkintä ”150 mg”, ja harmaa kansiosa, jossa on merkintä ”VISMO”. Merkinnät on tehty mustalla elintarvikeväriä. Kapselit ovat purkeissa, joissa on turvasuljin, ja yhdessä purkissa on 28 kapselia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi purkki.

Myyntiluvan haltija

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Valmistaja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

РошБългарияЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης&ΣιαΛτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu/>

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Kaikille potilaille annetaan Erivedgen raskaudenehkäisyohjelman osana:

- Potilasesite
-

Tutustu tähän esitteeseen. Saat siitä lisätietoja.