

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Erivedge 150 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af vismodegib.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 71,5 mg af laktósa einhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Bleikt, ógegnsætt hylki með áletruðu „150 mg“ og grátt ógegnsætt lok áletrað „VISMO“ með svörtu bleki. Hylkin eru af stærð 1 (19 x 6,6 mm).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Erivedge er ætlað til meðhöndlunar fullorðinna sjúklinga með:

- grunnfrumukrabbamein (*basal cell carcinoma*) með einkennum og meinvörpum
- staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein (*basal cell carcinoma*) þar sem skurðaðgerð eða geislameðferð eiga ekki við (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu á að ávísa Erivedge af sérfræðilæknum með reynslu af meðhöndlun samþykkrar ábendingar eða undir eftirliti þeirra.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er eitt 150 mg hylki tekið einu sinni á sólarhring.

Skammtar sem gleymist að taka

Ef gleymist að taka skammt á að ráðleggja sjúklingum að taka ekki skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram töku lyfsins frá og með næsta venjulega skammti.

Lengd meðferðar

Í klínískum rannsóknum var meðferð með Erivedge haldið áfram þar til vart varð við framvindu sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Leyfilegt var að gera allt að 4 vikna hlé á meðferð, eftir því hvernig lyfið þoldist.

Meta á reglulega ávinning af áframhaldandi meðferð, þar sem ákjósanlegasta meðferðarlengd er einstaklingsbundin.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf skammtaaðlögunar hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2). Af alls 138 sjúklingum sem tóku þátt í 4 klínískum rannsóknum á notkun Erivedge til meðferðar við grunnfrumukrabbameini voru u.þ.b. 40% ≥ 65 ára gamlir og sást enginn munur á öryggi eða virkni hjá þeim og yngri sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er gert ráð fyrir að vægt eða miðlungi alvarlega skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á brotthvarf vismodegibs og ekki er þörf á skammtaaðlögun. Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast á náið með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi með tilliti til aukaverkana.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi sem er skilgreind með tilvísun til viðmiða National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) varðandi skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2):

- væg: heildargallrauði $\leq$ efri mörk eðlilegra gilda, aspartat amínótransferasi (AST) $>$ efri mörk eðlilegra gilda eða efri mörk eðlilegra gilda $<$ heildargallrauði $\leq 1,5x$ efri mörk eðlilegra gilda, óháð gildi AST
- miðlungi alvarleg: $1,5x$ efri mörk eðlilegra gilda $<$ heildargallrauði $< 3x$ efri mörk eðlilegra gilda, óháð gildi AST
- alvarleg: $3x$ efri mörk eðlilegra gilda $<$ heildargallrauði $< 10x$ efri mörk eðlilegra gilda, óháð gildi AST

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Erivedge hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Af öryggisástæðum á ekki að nota þetta lyf handa börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Lyfjagjöf

Erivedge er til inntöku. Gleypa á hylkin heil með vatni, með eða án fæðu (sjá kafla 5.2). Ekki má opna hylkin, og er það til að forðast ótilætlaða útsetningu sjúklinga eða heilbrigðisstarfsmanna fyrir lyfinu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Konur sem eru þungaðar eða með barn á brjósti (sjá kafla 4.4. og 4.6).
- Konur á barneignaraldri sem fylgja ekki skilmálum Erivedge getnaðarvarnaáætlunarinnar (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Samtímis notkun jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*)(sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Dauði fóstura og fósturvísa eða alvarlegir fæðingargallar

Erivedge getur valdið dauða fóstura og fósturvísa eða alvarlegum fæðingargöllum ef þunguð kona tekur lyfið (sjá kafla 4.6). Sýnt hefur verið fram á að hindrar fyrir „hedgehog“-boðferilinn (sjá kafla 5.1), svo sem vismodegib, hafa eituráhrif og/eða vanskapandi áhrif á fóstur margra dýrategunda og geta valdið alvarlegum vansköpunum, þ.m.t. afbrigðileika kúpu- og andlitsbeina, miðlínufrávikum (*midline defects*), og göllum á útlimum (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Erivedge á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Skilgreining á konum á barneignaraldri

Í Erivedge getnaðarvarnaáætluninni er kona á barneignaraldri skilgreind sem:

- kynþroska kona sem
 - hefur haft blæðingar einhvern tímann á undangengnum 12 samfelldum mánuðum,
 - hefur ekki gengist undir brottnáðm legs eða beggja eggjastokka, og er ekki með lækisfræðilega staðfesta ótímabæra og varanlega bilun í eggjastokkum,
 - er ekki með XY arfgerð, Turner's heilkenni eða er án legs (*uterine agenesis*),
 - hættir að hafa blæðingar í kjölfar krabbameinsmeðferðar, þ.m.t. meðferð með Erivedge.

Ráðgjöf

Fyrir konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri, sem fylgja ekki skilmálum Erivedge getnaðarvarnaáætlunarinnar, mega ekki nota Erivedge. Kona á barneignaraldri verður að gera sér grein fyrir því að:

- Erivedge getur valdið vansköpunum hjá ófæddu barni,
- hún má ekki nota Erivedge ef hún er þunguð eða áætlað að verða þunguð,
- hún þarf að hafa fengið neikvætt þungunarpróf hjá heilbrigðisstarfsmanni innan 7 daga áður en meðferð með Erivedge hefst,
- hún þarf að sýna fram á neikvætt þungunarpróf mánaðarlega meðan á meðferð stendur, jafnvel þó hún sé ekki með tíðablæðingar
- hún má ekki verða þunguð meðan hún tekur Erivedge eða í 24 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn,
- hún þarf að fylgja reglum um öruggar getnaðarvarnir,
- hún þarf að nota tvennskona ráðlagðar getnaðarvarir (sjá kaflann „Getnaðarvarnir“ hér að neðan og kafla 4.6) meðan hún tekur Erivedge, nema hún fallist á að hafa ekki kynmök á þeim tíma,
- hún þarf að upplýsa þá heilbrigðisstarfsmenn sem annast hana ef eftirtalið kemur fyrir meðan á meðferð stendur eða 24 mánuðum eftir að síðasti skammtur er tekinn:
 - ef hún verður þunguð eða telur af einhverri ástæðu að hún sé þunguð,
 - ef hún sleppir úr blæðingum,
 - ef hún hættir að nota getnaðarvarnir, nema hún fallist á að hafa ekki kynmök,
 - ef hún þarf að skipta um getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.
- hún má ekki hafa barn á brjósti meðan hún tekur Erivedge eða í 24 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Fyrir karlmenn

Vismodegib er að finna í sæði. Til að forðast hugsanlega útsetningu fósturs fyrir lyfinu á meðgöngu verður karlkyns sjúklingur að gera sér grein fyrir því að:

- Erivedge getur valdið vansköpunum hjá ófæddu barni ef hann hefur óvarðar samfarir við þungaða konu,
- hann verður alltaf að nota ráðlagða getnaðarvörn (sjá kaflann Getnaðarvarnir hér að neðan og kafla 4.6),
- hann þarf að upplýsa þá heilbrigðisstarfsmenn sem annast hann ef maki hans verður þungaður meðan hann tekur Erivedge eða innan 2 mánaða eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Heilbrigðisstarfsfólk verður að upplýsa sjúklinga þannig að þeir skilji og fallist á alla skilmála Erivedge getnaðarvarnaáætlunarinnar.

Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri

Kvenkyns sjúklingar verða að nota tvennskona ráðlagðar getnaðarvarnir, þ.á m. eina mjög virka getnaðarvörn og eina sæðishindrandi getnaðarvörn (*barrier method*) meðan á meðferð með Erivedge stendur og í 24 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn (sjá kafla 4.6).

Karlar

Karlkyns sjúklingar verða alltaf að nota smokk (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er) við samfarir við konu meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammt, jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð (vasectomy) (sjá kafla 4.6).

Þungunarpróf

Konur á barneignaraldri verða að gangast undir þungunarpróf hjá heilbrigðisstarfsmanni innan 7 daga áður en meðferð er hafin og mánaðarlega meðan á henni stendur. Næmi tiltækra þungunarprófa verður að lágmarki að nægja til að greina 25 ma.e./ml. Sjúklingar sem hætta að hafa blæðingar meðan á meðferð með Erivedge stendur eiga að halda áfram að gangast undir mánaðarleg þungunarpróf meðan á meðferð stendur.

Takmarkanir á ávísun og afhendingu fyrir konur á barneignaraldri

Upphafleg ávísun og afhending Erivedge verður að eiga sér stað innan að hámarki 7 daga eftir neikvætt þungunarpróf (dagur sem þungunarpróf er gert = dagur 1). Ávísanir á Erivedge á að takmarka við 28 daga meðferð og þarf að gefa út nýjan lyfseðil ef halda á meðferð áfram.

Fræðsluefni

Til að auðvelda heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum að forðast útsetningu fósturvísa og fóstura fyrir Erivedge mun markaðsleyfishafinn útvega fræðsluefni (Erivedge getnaðarvarnaáætlun) til að árétta hugsanlega áhættu sem tengist notkun Erivedge.

Áhrif á þroska eftir fæðingu

Tilkynnt hefur verið um ótímabæra beingervingu vaxtarlína og snemmkomin kynþroska hjá sjúklingum á barnsaldri sem hafa verið útsettir fyrir Erivedge. Vegna langs helmingunartíma brotthvarfs lyfsins geta slík tilvik komið fram eða haldið áfram eftir að töku lyfsins er hætt. Sýnt hefur verið fram á að vismodegib veldur alvarlegum og óafturkræfum breytingum á tönnum í vexti (hrörnun/drep tannkímfrumna (*odontoblasts*), myndun vessafylltra blaðra í tannkviku (*dental pulp*), beingerð (*ossification*) í rótargöngum og blæðingar) og lokun vaxtarlína hjá ýmsum dýrategundum. Þessar niðurstöður varðandi ótímabæra beingervingu vaxtarlína benda til hugsanlegrar áhættu á lágum líkamsvexti og afbrigðilegri tannmyndun fyrir ungbörn og börn (sjá kafla 5.3).

Blóðgjöf

Sjúklingar ættu ekki að gefa blóð meðan þeir nota Erivedge og í 24 mánuði eftir að þeir taka síðasta skammt.

Sæðisgjöf

Karlkyns sjúklingar eiga ekki að gefa sæði meðan þeir taka Erivedge eða í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Milliverkanir

Forðast á samtímis meðferð með öflugum CYP virkjum (t.d. rifampicín, karbamazepín eða fenýtóín), þar sem ekki er hægt að útiloka hættu á minnkaðri þéttni vismodegibs í plasma og minnkaðri virkni lyfsins (sjá einnig kafla 4.5).

Alvarlegar aukaverkanir á húð

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju (SJS/TEN), lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkynninga og altækum einkennum (DRESS) og bráð útbreidd graftarútpot (AGEP), sem geta verið lífshættulegar (sjá kafla 4.8). Ef einhverjar þessara aukaverkana hafa komið fram hjá sjúklingi eftir notkun vismodegibs má aldrei aftur hefja meðferð með vismodegib hjá þeim sjúklingi.

Hjálparefni

Erivedge hylki innihalda laktósa einhýdrat. Sjúklingar með sjaldgæfu arfgengu kvillana galaktósaóþol, algeran laktasa skort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa eiga ekki að nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nánast natríumsnautt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja sem notuð eru samtímis á vismodegib

Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á lyfjahvörf (PK) milli vismodegibs og lyfja sem hækka pH. Niðurstöður klínískrar rannsóknar sýndu 33% minnkun á þéttni óbundins vismodegibs eftir 7 daga samhliða meðferð með 20 mg af rabeprazóli (prótónupumpuhemill) sem gefið var 2 klst. fyrir hverja gjöf vismodegibs. Ekki er búist við að þessi milliverkun sé klínískt mikilvæg.

Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á lyfjahvörf milli vismodegibs og hemla á CYP450. Niðurstöður klínískrar rannsóknar sýndu 57% aukningu á þéttni óbundins vismodegibs á degi 7 eftir samhliða meðferð með 400 mg af flúkónazóli á dag (miðlungi öflugur CYP2C9 hemill), en ekki er búist við að þessi milliverkun sé klínískt mikilvæg. 200 mg af ítrakónazóli á dag (öflugur CYP3A4 hemill) höfðu ekki áhrif á AUC_{0-24 klst} eftir 7 daga samhliða meðferð hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum.

Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á lyfjahvörf milli vismodegibs og hemla á P-gp. Niðurstöður klínískrar rannsóknar sýndu engar klínískt mikilvægar milliverkanir á lyfjahvörf milli vismodegibs og ítrakónazóls (öflugur P-gp hemill) hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum.

Útsetning fyrir vismodegib gæti minnkað ef lyfið er gefið samtímis CYP virkjum (rifampicín, karbamazepín, fenýtóín, jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Áhrif vismodegibs á lyf sem notuð eru samtímis

Steragetnaðarvarnalyf

Niðurstöður rannsóknar á milliverkunum sem gerð var hjá krabbameinssjúklingum sýndu að almenn útsetning fyrir etínýl estradíól og noretindrón er óbreytt þegar þessi lyf eru gefin samtímis vismodegib. Rannsóknin á milliverkunum stóð þó aðeins í 7 daga og er ekki hægt að útiloka að við lengri meðferð hafi vismodegib vægt örvandi áhrif á ensím sem hvata umbrot steragetnaðarvarnalyfja. Örvun getur leitt til minnkaðrar almennrar útsetningar fyrir steragetnaðarvarnalyfjunum og þar með minnkaðrar virkni þeirra til getnaðarvarna.

Áhrif á tiltekin ensím og flutningsprótein

In vitro rannsóknir benda til þess að vismodegib geti hamlað virkni BCRP, próteins sem veldur viðnámi gegn brjóstakrabbameini. Gögn um milliverkanir *in vivo* liggja ekki fyrir. Ekki er hægt að útiloka að vismodegib geti leitt til aukinnar útsetningar fyrir lyf sem flutt eru af þessu próteini, svo sem rosuvastatín, topotekan og súlfasalazín. Gæta skal varúðar við samtímis gjöf þessara lyfja og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum.

Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum á lyfjahvörf milli vismodegibs og hvarfefna fyrir CYP450. CYP2C8 var næmast af ísóensímum CYP fyrir hömlun af völdum vismodegib *in vitro*. Niðurstöður rannsóknar á milliverkunum sem gerð var hjá krabbameinssjúklingum sýndu þó að almenn útsetning fyrir rósiglítazón (hvarfefni fyrir CYP2C8) er óbreytt þegar lyfið er gefið samtímis vismodegib. Því er hægt að útiloka að vismodegib hafi hamlandi áhrif á CYP ensím *in vivo*.

Vismodegib hefur hamlandi áhrif á OATP1B1 *in vitro*. Ekki er hægt að útiloka að vismodegib geti aukið útsetningu fyrir hvarfefnum OATP1B1, t.d. bosentan, ezetimíbi, glibenclamíði, repagliníði, valsartan og statínlyfjum. Einkum þarf að gæta varúðar ef vismodegib er gefið samtímis einhverju statíni.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Vegna hættu á dauða fóstura og fósturvísa eða alvarlegum fæðingargöllum af völdum vismodegibs mega konur sem taka Erivedge ekki vera eða verða þungaðar meðan á meðferð stendur eða í 24 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Konur á barneignaraldri, sem ekki fylgja skilmálum Erivedge getnaðarvarnaáætlunarinnar, mega ekki nota Erivedge.

Við þungun eða ef sleppt er úr blæðingum

Ef sjúklingur verður þungaður, sleppir úr blæðingum eða grunar af einhverri ástæðu að hún sé þunguð verður hún að tilkynna lækni sínum það tafarlaust.

Gera þarf ráð fyrir að viðvarandi stöðvun blæðinga meðan á meðferð með Erivedge stendur bendi til þungunar þar til læknisskoðun hefur verið framkvæmd og gengið hefur verið úr skugga um það.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að geta fylgt reglum um notkun örugggra getnaðarvarna. Þær verða að nota tvenns konar ráðlagðar getnaðarvarnir, þ.á m. eina mjög virka getnaðarvörn og eina sæðishindrandi getnaðarvörn (*barrier method*) meðan á meðferð með Erivedge stendur og í 24 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn. Konur á barneignaraldri, sem fá óreglulegar tíðir eða hætta að hafa tíðir þurfa að fylgja öllum ráðleggingum um öruggar getnaðarvarnir.

Karlmenn

Vismodegib er að finna í sæði. Til að forðast hugsanlega útsetningu fósturs fyrir lyfinu á meðgöngu verða karlkyns sjúklingar alltaf að nota smokk (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er), jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð (*vasectomy*), við samfarir við konu meðan þeir taka Erivedge og í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn.

Eftirtaldar getnaðarvarnir eru ráðlagðar sem mjög virkar getnaðarvarnir:

- inndæling hormónaforðalyfs,
- ófrjósemisaðgerð með rofi eggjaleiðara,
- ófrjósemisaðgerð með rofi sáðrásar,
- lykkja.

Eftirtaldar getnaðarvarnir eru ráðlagðar sem sæðishindrandi getnaðarvarnir:

- smokkar fyrir karlmenn (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er),
- hetta (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er).

Meðganga

Erivedge getur valdið dauða fósturvísa og fóstura eða alvarlegum fæðingargöllum ef það er notað á meðgöngu (sjá kafla 4.4). Sýnt hefur verið fram á að hindrar fyrir „hedghog“ boðferilinn (sjá kafla 5.1), svo sem vismodegib, hafa eiturráhrif á fóstur og/eða valda vansköpun hjá mörgum dýrategundum og geta valdið alvarlegum vansköpunum, þ.m.t. afbrigðileika kúpu- og andlitsbeina, miðlínufrávikum (*midline defects*), og göllum á útlimum (sjá kafla 5.3). Ef kona sem fær meðferð með Erivedge verður þunguð á að stöðva meðferðina tafarlaust.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað í hve miklum mæli vismodegib er skilið út í brjóstamjólki. Vegna þess að lyfið getur hugsanlega valdið alvarlegum þroskunargöllum mega konur ekki hafa börn á brjósti meðan þær nota Erivedge og í 24 mánuði eftir að þær taka síðasta skammt (sjá kafla 4.3 og 5.3).

Frjósemi

Frjósemi kvenna getur verið skert við meðferð með Erivedge (sjá kafla 5.3). Ekki er vitað hvort skerðing á frjósemi er afturkræf. Að auki hefur orðið vart við tíðateppu hjá konum á barneignaraldri í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ræða ætti úrræði til varðveislu frjósemi við konur á barneignaraldri áður en meðferð með Erivedge er hafin.

Ekki er búist við skerðingu á frjósemi karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Erivedge hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanir, sem komu fyrir hjá $\geq 30\%$ sjúklinga, voru vöðvakrampar (74,6%), hárlos (65,9%), bragðtruflanir (58,7%), þyngdartap (50,0%), þreyta (47,1%), ógleði (34,8%) og niðurgangur (33,3%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 1 hér að neðan, flokkaðar eftir líffæraflokkum og heildartíðni.

Tíðniflokkar eru skilgreindir sem hér segir:

Mjög algengar ($\geq 1/10$)

Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

Öryggi Erivedge hefur verið metið í klínískum rannsóknum hjá 138 sjúklingum sem fengu meðferð við langt gengnu grunnfrumukrabbameini, þ.m.t. bæði grunnfrumukrabbamein með meinvörpum og langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein. Í fjórum opnum klínískum rannsóknum á stigi 1 og 2 fengu sjúklingar a.m.k. einn ≥ 150 mg skammt af Erivedge sem einlyfjameðferð. Skammtar > 150 mg leiddu ekki til meiri þéttni í plasma í klínískum rannsóknum og sjúklingar sem fengu skammta > 150 mg voru teknir með við greiningu á niðurstöðum. Auk þess var öryggi metið í rannsókn sem gerð var eftir að lyfið fékk markaðsleyfi, hjá 1215 sjúklingum með langt gengið grunnfrumukrabbamein þar sem unnt var að meta öryggi, og fengu þeir 150 mg skammta. Almenn var öryggissniðið svipað hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum og sjúklingum með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein og á milli rannsókna, eins og fram kemur hér að neðan.

Tafla 1 Aukaverkanir sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu Erivedge

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Innkirtlar			snemmkominn kynþroski****
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst	ofþornun	
Taugakerfi	bragðtruflanir tap á bragðskyni	minnkað bragðskyn	
Meltingarfæri	ógleði niðurgangur hægðatregða uppköst meltingartruflanir	verkur í efri hluta kviðarhols kviðverkur	
Lifur og gall		hækkuð gildi lifrarensíma**	lifrarskemmdir af völdum lyfja*****
Húð og undirhúð	hárlos kláði útbrot	augnháramissir (madarosis) óeðlilegur hárvöxtur	stevens-Johnson heilkenni (SJS)/eitrunardrep í húðþekju (TEN)/lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) og bráð útbreidd graftarútþot (AGEP)*****
Stoðkerfi og stoðvefur	vöðvakrampar liðverkir verkir í útlimum	bakverkur vöðva- og beinverkir í brjósti vöðvaverkir verkur í síðu vöðva- og beinverkir hækkað gildi kreatínfosfókínasa í blóði***	ótímabær beingerving vaxtarlína****
Æxlunarfæri og brjóst	tíðateppa*		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þyngdartap þreyta verkur	þróttleysi	

Tilkynntar voru aukaverkanir af öllum alvarleikastigum samkvæmt sameiginlegum aukaverkanaviðmiðum bandarísku Krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 3.0, nema annað sé tekið fram.

*Af 138 sjúklingum með langt gengið grunnfrumukrabbamein voru 10 konur á barneignaraldri. Tíðateppa kom fram hjá 3 þessara sjúklinga (30 %).

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

**Þ.m.t. eftirtalin hugtök: óeðlileg lifrarpróf, hækkuð gildi bilirúbíns í blóði, hækkuð gildi gamma-glútamýl transferasa, hækkað gildi aspartat amínótransferasa, hækkað gildi alkalísks fosfatasa, hækkað gildi lifrarensíma.

*** Sást í rannsókn sem gerð var eftir að lyfið fékk markaðsleyfi hjá 1215 sjúklingum þar sem unnt var að meta öryggi.

**** Tilkynnt hefur verið um einstök tilvik hjá sjúklingum með mænukímfrumuæxli (medulloblastoma) við notkun eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4)

***** Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um tilvik lifrarskemmda af völdum lyfja hjá sjúklingum sem notuðu lyfið.

*****Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð (þ.m.t. SJS/TEN, DRESS og AGEP) hjá sjúklingum við notkun eftir markaðssetningu lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtnun

Erivedge hefur verið gefið í skömmtnun sem eru 3,6 sinnum stærri en ráðlagðir 150 mg dagskammtar. Ekki sást nein aukning á þétni vismodegibs í plasma eða eituráhrifum í þessum klínísku rannsóknum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlíshemjandi lyf, önnur æxlíshemjandi lyf, ATC flokkur: L01XJ01.

Verkunarháttur

Vismodegib er smásameind til inntöku sem er hemill á „hedgehog“-boðkerfið. Boðmiðlun um „hedgehog“-boðkerfið, sem miðlað er af svonefndu „*smoothened transmembrane protein*“ (SMO), leiðir til virkjunar Glioma-Associated Oncogene (GLI) umritunarpáttá og flutnings þeirra inn í frumukjarna, ásamt örvun markgena „hedgehog“-boðkerfisins. Mörg þessara gena koma við sögu við fjölgun, lifun og sérhæfingu frumna. Vismodegib binst SMO próteininu og hamlar virkni þess og hindrar þannig boðmiðlun um „hedgehog“-boðkerfið.

Verkun og öryggi

ERIVANCE BCC lykilrannsóknin (SHH4476g) var alþjóðleg, fjölsetra rannsókn á tveimur hópum sjúklinga, þar sem allir fengu sömu meðferð. Grunnfrumukrabbamein með meinvörpum var skilgreint sem grunnfrumukrabbamein sem hafði dreifst frá húð til annarra líkamshluta, þ.m.t. eitla, lungna, beina og/eða innri líffæra. Sjúklingar með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein voru með sár á húð sem ekki hentuðu til skurðaðgerðar (óskurðtæk, síendurtekin og metin ólíkleg til þess að batna við skurðaðgerð eða þar sem skurðaðgerð myndi leiða til verulegra líkamslýta eða fylgikvilla) og þar sem geislameðferð hafði ekki dugað, var ekki leyfileg eða var óviðeigandi. Greining grunnfrumukrabbameins var staðfest með vefjafræðilegum aðferðum áður en sjúklingar hófu þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar með Gorlin heilkenni, sem voru með langt gengið grunnfrumukrabbamein með a.m.k. einu sári og uppfylltu inntökuskilyrði, voru gjaldgengir til þátttöku í rannsókninni. Sjúklingar fengu 150 mg af Erivedge til inntöku á dag.

Miðgildi aldurs allra þátttakenda sem unnt var að meta virkni hjá var 62 ár (46% sjúklinga voru a.m.k. 65 ára), 61% var karlkyns og 100% voru af hvítum kynstofni. 97% þeirra sjúklinga sem voru með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum höfðu áður fengið meðferð, þ.m.t. skurðaðgerð (97%), geislameðferð (58%) og lyfjameðferð (30%). 94% þeirra sjúklinga sem voru með langt genginn staðbundið grunnfrumukrabbamein (n = 63) höfðu áður fengið meðferð, þ.m.t. skurðaðgerð (89%), geislameðferð (27%) og lyfjameðferð/staðbundna meðferð (11%). Miðgildi meðferðarlengdar hjá öllum sjúklingum var 12,9 mánuðir (bil: 0,7 til 47,8 mánuðir).

Aðalmælibreytan var tíðni hlutlægrar svörunar (*objective response rate*, ORR), metinnar af óháðri matsnefnd, eins og sýnt er í töflu 2. Hlutlæg svörun var skilgreind sem alger svörun eða hlutasvörun í tveimur heimsóknum í röð með a.m.k. 4 vikna millibili. Hjá hópnum sem var með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum var svörun æxlis metin samkvæmt RECIST kvarðanum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.0. Hjá hópnum sem var með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein var svörun æxlis metin með sjónmati útlægra æxla og sára, sneiðmynd af æxlum (þar sem það átti við) og greiningu á sýnum úr æxlum. Sjúklingur í hópnum sem var með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein taldist sýna svörun ef hann uppfyllti a.m.k. eitt eftirtalinnna skilyrða og sjúkdómurinn versnaði ekki: (1) $\geq 30\%$ minnkun æxla [summa mesta þvermáls] frá upphafi rannsóknar, mælt með myndgreiningu á markæxlum (*target lesions*); (2) $\geq 30\%$ minnkun summu mesta þvermáls frá upphafi rannsóknar með sjónmati á sýnilegum markæxlum; (3) alger bati sára í öllum markæxlum. Helstu niðurstöður eru teknar saman í töflu 2:

Tafla 2 Niðurstöður varðandi virkni Erivedge úr SHH4476g rannsókninni (eftirfylgni óháðrar matsnefndar í 21 mánuð og mat rannsakanda eftir eftirfylgni í 39 mánuði eftir að síðasti sjúklingur var tekinn inn í rannsóknina)*, †

	Samkvæmt óháðu mati		Samkvæmt mati rannsakanda	
	Grunnfrumu krabbamein með meinvörpum (n = 33)	Langt gengið staðbundið grunnfrumu krabbamein** (n = 63)	Grunnfrumu krabbamein með meinvörpum (n = 33)	Langt gengið staðbundið grunnfrumu krabbamein** (n = 63)
Svörun	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95 % öryggismörk fyrir heildarsvörun	(19,2%; 51,8%)	(35,5%; 60,6%)	(30,8%; 66,2%)	(47,2%; 71,7%)
Alger svörun	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Hlutasvörun	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stöðugur sjúkdómur	20	22	14	15
Versnandi sjúkdómur ‡	1	8	2	6
Miðgildi lengdar svörunar (mánuðir)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95% öryggismörk)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Miðgildi lengdar lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95% öryggismörk)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
Miðgildi lengdar heildarlifunar, (mánuðir)			33,4	NE
(95% öryggismörk)			(18,1; NE)	(NE; NE)
Tíðni 1 árs lifunar			78,7%	93,2%
(95% öryggismörk)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NE = ekki hægt að meta.

* Sjúklingar sem unnt var að meta með tilliti til virkni voru skilgreindir sem allir þátttakendur sem fengu Erivedge í einhverju magni og þar sem mat óháðra meinafræðinga á eldri vefjasýnum eða vefjasýnum sem tekin voru við upphaf rannsóknar staðfesti grunnfrumukrabbamein.

† Ekki hægt að meta/gögn vantar, átti við um einn sjúkling með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum og fjóra sjúklinga með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein.

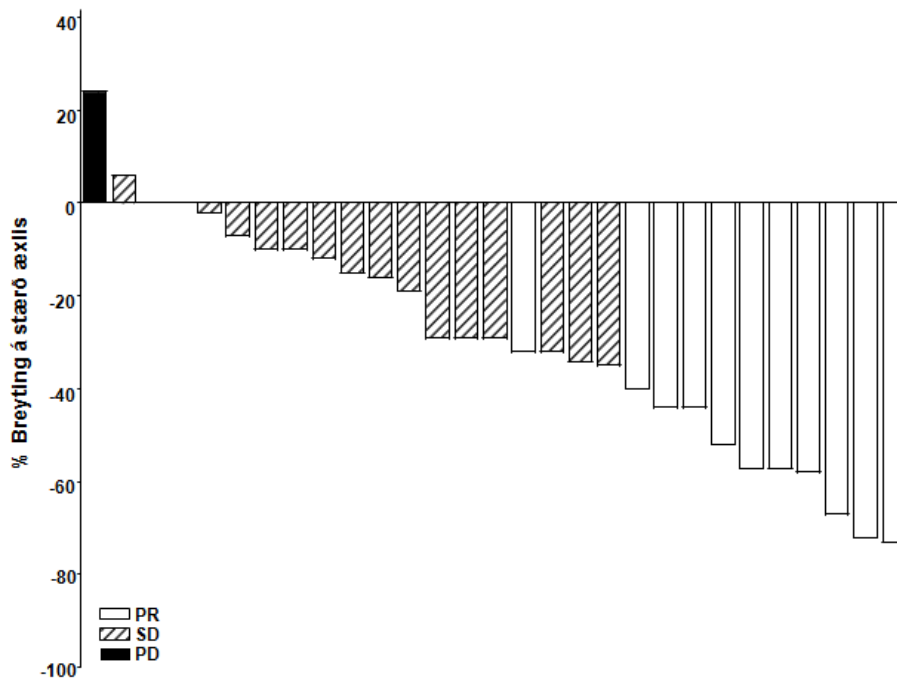
‡ Sjúkdómur var talinn versna hjá hópnum með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein ef hann uppfyllti eitthvert eftirtalinnna skilyrða: (1) $\geq 20\%$ aukning summu mesta þvermáls markæxla frá lággildi (með myndgreiningu eða sjónmati á sýnilegum æxlum), (2) Ný sár á markæxlum án vísbendinga um sáragræðslu í a.m.k. 2 vikur, (3) Ný sár sem komu í ljós við myndgreiningu eða lækni skoðun,

(4) Versnun annarra æxla en markæxla samkvæmt RECIST.

**54 % sjúklinga með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein höfðu engin vefjafræðileg ummerki grunnfrumukrabbameins eftir 24 vikur.

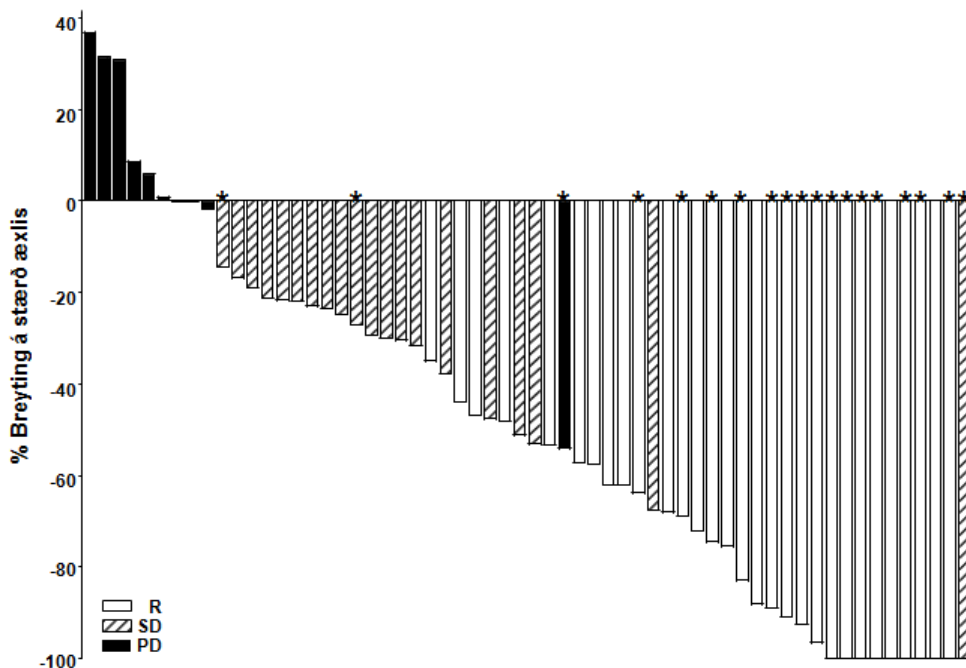
Eins og fram kemur á myndum 1 og 2, sem sýna hámarksminnkun markæxla fyrir hvern sjúkling, minnkuðu æxli hjá báðum sjúklingahópnum að mati óháðrar matsnefndar.

Mynd 1 Sjúklingar með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum í SHH4476g-rannsókninni



Athugið: Æxlisstærð er metin sem summa stærsta þvermáls markæxla (*target lesions*). PD = versnandi sjúkdómur, SD = stöðugur sjúkdómur, PR = hlutasvörun. Hjá 3 sjúklingum var breyting á æxlisstærð í besta falli 0; þeir eru sýndir með lágmarkssúlum á myndinni. Fjórir sjúklingar voru ekki hafðir með á myndinni: 3 sjúklingar með stöðugan sjúkdóm voru eingöngu metnir á grundvelli annarra æxla en markæxla og ekki var unnt að meta 1 sjúkling.

Mynd 2 Sjúklingar með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein í SHH4476g rannsókninni



Athugið: Æxlisstærð er metin sem summa stærsta þvermáls markæxla (*target lesions*). PD = versnandi sjúkdómur, SD = stöðugur sjúkdómur, R = svörun, * = alger bati sára. Mat á svörun byggðist á samsettri mælibreytu eins og lýst er hér að ofan. Ekki lágu fyrir mælingar á æxlum hjá fjórum sjúklingum og voru þeir ekki hafðir með á myndinni.

Tímalengd að hámarks minnkun æxlis

Meðal sjúklinga þar sem æxli minnkuðu var miðgildi tímalengdar að hámarks minnkun æxlis 5,6 mánuðir hjá sjúklingum með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein og 5,5 mánuðir hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum, samkvæmt mati óháðrar matsnefndar. Samkvæmt mati rannsakenda var miðgildi tímalengdar að hámarks minnkun æxlis 6,7 mánuðir hjá sjúklingum með langt gengið staðbundið grunnfrumukrabbamein og 5,5 mánuðir hjá sjúklingum með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Lækningalegir skammtar af Erivedge höfðu engin áhrif á QTc-bil í ítarlegri rannsókn á QTc hjá 60 heilbrigðum einstaklingum.

Niðurstöður úr rannsókn sem gerð var eftir að lyfið fékk markaðsleyfi

Eftir að lyfið fékk markaðsleyfi var gerð opin, fjölsetra II. stigs klínísk rannsókn án samanburðar (MO25616) hjá 1232 sjúklingum með langt gengið grunnfrumukrabbamein, en af þeim var unnt að meta verkun og öryggi hjá 1215 sjúklingum með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein (n = 1119) eða grunnfrumukrabbamein með meinvörpum (n = 96). Staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein var skilgreint sem mein í húð þar sem skurðaðgerð átti ekki við (ósukurðtækt eða þar sem skurðaðgerð myndi valda umtalsverðu útlitslýti) og þar sem geislameðferð bar ekki árangur eða ekki mátti beita henni. Grunnfrumukrabbamein með meinvörpum var skilgreint sem fjarlæg meinvörp þar sem uppruni var staðfestur með vefjafræðilegri greiningu. Grunnfrumukrabbamein var staðfest með vefjafræðilegri greiningu áður en sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina. Sjúklingar fengu 150 mg af Erivedge til inntöku á sólarhring. Miðgildi aldurs allra sjúklinga var 72 ár. Meirihluti sjúklinga var karlkyns (57%); 8% voru með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum en 92% voru með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein. Í hópnum sem var með sjúkdóm með meinvörpum hafði meirihluti sjúklinga áður fengið meðferð, þ.m.t. skurðaðgerðir (91%), geislameðferð (62%) og lyfjameðferð (16%). Í hópnum sem var með staðbundinn langt genginn sjúkdóm hafði meirihluti sjúklinga áður fengið meðferð, þ.m.t. skurðaðgerðir (85%), geislameðferð (28%) og lyfjameðferð (7%). Miðgildi lengdar meðferðar fyrir alla sjúklinga var 8,6 mánuðir (á bilinu 0 til 44,1). Af sjúklingum þar sem unnt var að meta verkun og voru með mælanlegan sjúkdóm sem hafði verið staðfestur með vefjafræðilegri greiningu svöruðu 68,5% meðferð í hópnum sem var með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein en 36,9% svöruðu meðferð í hópnum sem var með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum, samkvæmt RECIST v1.1 viðmiðunum. Af sjúklingum sem voru með staðfesta svörun (hlutasvörun eða algera svörun) var miðgildi lengdar svörunar 23,0 mánuðir (95% öryggismörk 20,4; 26,7) í hópnum sem var með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein en 13,9 mánuðir (95% öryggismörk 9,2; ekki hægt að meta) í hópnum sem var með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum. Alger svörun náðist hjá 4,8% sjúklinga í hópnum sem var með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum og 33,4% í hópnum sem var með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein. Hlutasvörun náðist hjá 32,1% sjúklinga í hópnum sem var með grunnfrumukrabbamein með meinvörpum og 35,1% í hópnum sem var með staðbundið langt gengið grunnfrumukrabbamein.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Erivedge hjá öllum undirhópum barna við grunnfrumukrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Erivedge er sameind sem dreifist víða (highly permeable) með lítinn leysanleika í vatnslausn (BCS flokkur 2). Meðalgildi (og fráviksstuðull, CV%) algers aðgengis (absolute bioavailability) staks skammts af Erivedge er 31,8 (14,5) %. Frásög er mettanlegt, eins og sést af því að útsetning eykst ekki í hlutfalli við skammta eftir staka 270 mg og 540 mg skammta af Erivedge. Við aðstæður sem skipta máli klínískt (stöðugt ástand) hefur fæða ekki áhrif á lyfjahlvörf vismodegibs. Því má taka Erivedge án tillits til máltíða.

Dreifing

Dreifingarrúmmál vismodegibs er lítið, á bilinu 16,4 til 26,6 l. Við þéttni sem skiptir máli klínískt *in vitro* binst vismodegib plasmapróteinum manna í ríkum mæli (97 %). Vismodegib binst bæði manna albúmini og alpha-1-acid glýkópróteini (AAG). Við þéttni sem skiptir máli klínískt *in vitro* er binding lyfsins við AAG mettanleg. Binding lyfsins við plasmaprótein sjúklinga *ex vivo* er >99%. Þéttni vismodegibs fylgir þéttni AAG náðið og sveiflast þéttni AAG og vismodegibs samhliða með tíma auk þess sem þéttni óbundins vismodegibs er ávallt lítil.

Umbrot

Brotthvarf vismodegibs gerist hægt og verður bæði vegna umbrots og útskilnaðar óbreytts lyfs. Vismodegib í plasma er að langmestum hluta óbreytt og er þéttni óbreytts lyfs yfir 98% af heildarþéttni lyfsins (að meðtöldum tengdum umbrotsefnum þess). Meðal umbrotsferla vismodegibs hjá mönnum eru oxun, glúkúrónídering og sjaldgæft rof á píridín hring. CYP2C9 virðist eiga þátt í umbroti vismodegibs *in vivo*.

Brotthvarf

Eftir inntöku geislamerks skammts er vismodegib frásogað og hverfur síðan brott bæði vegna umbrots og útskilnaðar óbreytts lyfs sem endurheimtist að mestum hluta í hægðum (82% af gefnum skammti), en 4,4% af gefnum skammti endurheimtast í þvagi. Brotthvarf vismodegibs og tengdra niðurbrotsefna þess verður einkum um lifur.

Lyfjahlvörf vismodegibs eftir samfellda skömmtun einu sinni á sólarhring virðast ekki vera línuleg vegna mettanlegs frásogs og mettanlegrar próteinbindingar. Eftir stakan skammt til inntöku er endanlegur helmingunartími vismodegibs u.þ.b. 12 dagar.

Sýnilegur helmingunartími vismodegibs við stöðugt ástand er talinn vera 4 dagar við samfellda skömmtun einu sinni á sólarhring. Við samfellda skömmtun einu sinni á sólarhring verður þreföld uppsöfnun heildarþéttni vismodegibs í plasma.

Vismodegib hamlar virkni UGT2B7 *in vitro* og ekki er hægt að útiloka að hömlun eigi sér stað *in vivo* í þörmum.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun lyfsins hjá öldruðum sjúkingum. Í klínískum rannsóknum á langt gengnu grunnfrumukrabbameini voru u.þ.b. 40% sjúklinganna aldraðir (≥ 65 ára). Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum benda til þess að aldur hafi ekki klínískt marktæk áhrif á þéttni vismodegibs við stöðugt ástand.

Kyn

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum, sem gerð var á sameinuðum gögnum frá 121 körlum og 104 konum virtist kyn ekki hafa áhrif á lyfjahlvörf vismodegibs.

Kynþáttur

Takmörkuð gögn liggja fyrir um aðra sjúklinga en af hvítum kynþætti. Þar sem aðrir sjúklingar en af hvítum kynþætti voru aðeins <3% heildarþýðisins (6 af dökkum kynþætti, 219 af hvítum kynþætti), var kynþáttur ekki metinn sem skýribreyta í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum.

Skert nýrnastarfsemi

Vismodegib sem tekið er inn er að litlu leyti skilið út um nýru. Því er ólíklegt að væg eða miðlungi alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf vismodegibs.

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með vægt (kreatínínhreinsun (CrCl) aðlöguð fyrir líkamsyfirborð (BSA-aðlöguð CrCl) 50 til 80 ml/mín. n=58) eða miðlungi alvarlega (BSA- aðlöguð CrCl 30 til 50 ml/mín. n=16) skerta nýrnastarfsemi benti til þess að væg eða miðlungi alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi hefði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf vismodegibs (sjá kafla 4.2). Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot í lifur og útskilnaður í galli/pörnum koma við sögu í helstu brotthvarfsleiðum vismodegibs. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (alvarleiki skerðingar á lifrarstarfsemi skilgreindur út frá AST-gildum og heildargallrauðagildum sjúklings) eftir marga skammta af vismodegib var sýnt fram á að lyfjahlvörf vismodegibs hjá sjúklingum með vægt (NCI-ODWG viðmið, n=8), miðlungi alvarlega (NCI-ODWG viðmið, n=6) og alvarlega (NCI-ODWG viðmið, n=3) skerta lifrarstarfsemi voru svipuð og hjá þátttakendum með eðlilega lifrarstarfsemi (n=9) (sjá kafla 4.2).

Börn

Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um lyfjahlvörf hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi Erivedge var metið í forklínískum rannsóknum á músum, rottum og hundum.

Eituráhrif endurtekinna skammta

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta af Erivedge hjá rottum og hundum takmarkaðist þol lyfsins almennt af ósértækum birtingarmyndum eituráhrifa, þ.m.t. minnkaðri líkamsþyngd og minnkuðu fæðunámi. Meðal annarra breytinga sem sást við útsetningu sem skiptir máli klínískt voru breytingar á hægðum; kippir eða skjálfti í beinagrindarvöðvum; hárlos; þroti, ofhyrning hársliðra (*follicular hyperkeratosis*) og bólga í gangþófum, auk hækkaðra gilda LDL og HDL kólesteróls. Lækkuð blóðkornaskil (hematocrit) eða minnkaður blóðflagnafjöldi sást hjá sumum hundum við útsetningu sem skiptir máli klínískt; þó sást engin merki um bein áhrif á beinmerg hjá dýrum sem þannig var ástatt um.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru gerðar á músum og rottum. Möguleg krabbameinsvaldandi áhrif komu aðeins fram hjá rottum og voru einskorðuð við góðkynja æxli í hársekkjum, þar með talin hársliðursæxli (pilomatricoma) við gildi sem jafngildir $\geq 0,1$ földu AUC_{0-24h} gildi við jafnvægi eftir ráðlagða skammta hjá mönnum og hyrni- og þyrnifrumuæxli (keratoacanthoma) við gildi sem jafngildir $\geq 0,6$ földu AUC_{0-24h} gildi. Illkynja æxli greindust í hvorugri tegundinni sem var rannsökuð. Ekki var tilkynnt um góðkynja æxli í hársekkjum, í klínískum rannsóknum á Erivedge og þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er því óljós.

Stökkbreytandi áhrif

Engin merki sást um eituráhrif á erfðafni í *in vitro* prófum (stökkbreytingapróf í bakteríum [Ames] og lítningabrenglunarpróf í eitilfrumum úr mönnum) eða í *in vivo* örkjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Frjósemi

Í sérstakri 26 vikna rannsókn á áhrifum vismodegibs á frjósemi hjá rottum sást marktæk aukning á þyngd sæðiskirtla og minnkuð heildarþyngd blóðruhálskirtils. Að auki var hlutfall líffæraþunga eistnalyppu, eistnalyppuröfu, eistna og sæðiskirtla af endanlegum líkamspunga marktækt hækkað. Í sömu rannsókn komu engar meinafræðilegar niðurstöður fram varðandi æxlunarfæri karla og engin áhrif á mælibreytur fyrir frjósemi karla þar með talið hlutfall hreyfanlegra sæðfruma, við skammta sem námu 100 mg/kg/dag við lok skömmunar- eða endurheimtarfasa (samsvarar 1,3-földu gildi fyrir AUC_{0-24h} þegar jafnvægi er náð við ráðlagða skammta fyrir menn). Í rannsókn á almennum eituráhrifum vismodegibs í allt að 26 vikur hjá kynproska rottum og hundum sást heldur engin áhrif á karlkyns æxlunarfæri. Í 4 vikna rannsókn á almennum eituráhrifum hjá hundum sem ekki höfðu náð kynproska sást aukinn fjöldi rýrnandi kímfrumna og minnkaður fjöldi sæðfrumna við skammta sem námu ≥ 50 mg/kg/dag, en tengsl þess við vismodegib voru ekki ljós.

Í sérstakri 26 vikna rannsókn á áhrifum vismodegibs á frjósemi hjá rottum sást áhrif sem tengdust vismodegibi á kvenkyns æxlunarfæri við skammta sem námu 100 mg/kg/dag strax eftir að meðferð lauk, þ.m.t. skert hreiðrun (implantation), aukið hlutfall tapaðra fósturvísa fyrir hreiðrun, og minnkaður fjöldi kvendýra með lífvænleg fóstur. Svipaðar niðurstöður sást ekki eftir 16 vikna endurheimtartímabil. Engar vefjameinafræðilegar breytingar sást sem samsvöruðu þessu. Útsetning hjá kvenkyns rottum við skammta sem námu 100 mg/kg/dag samsvarar 1,2-földu gildi fyrir AUC_{0-24h}

Þegar jafnvægi er náð við ráðlagða skammta fyrir menn. Í 26 vikna rannsókn á almennum eitúráhrifum vismodegibs sást auk þess fækkun gulbúa við skammta sem námu 100 mg/kg/dag; þau áhrif höfðu ekki gengið til baka við lok 8 vikna endurheimtartilímabils.

Vanskapandi áhrif

Í rannsókn á þroska fóstura og fósturvísa, þar sem þunguðum rottum var gefið vismodegibdaglega meðan á myndun líffæra (*organogenesis*) stóð, barst vismodegib yfir fylgju og var mjög eitruð fyrir fósturið. Vanskapanir, þ.m.t. afbrigðileiki kúpu- og andlitsbeina, opin spöng og vöntun og/eða samvöxtur taa eða fingra, sáust í fósturum mæðra við skammt sem jafngilti 20% af dæmigerðri útsetningu hjá sjúklingum við stöðugt ástand og við stærri skammta sást 100% fósturdauði.

Þroski eftir fæðingu

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir til að meta hugsanleg áhrif vismodegibs á þroska eftir fæðingu. Óafturkræfar breytingar á vaxandi tönnum og ótímabær lokun vaxtarlína í lærlegg, sem sáust í rannsóknum á eitúráhrifum á rottum, við útsetningu sem skiptir máli klínískt, fela þó í sér áhættu fyrir þroska eftir fæðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Laktósa einhýdrat
Natríum lárýl sulfat
Povidone (K29/32)
Natríum sterkju glýkólat (tegund A)
Talkúm
Magnesíum sterat

Hylki

Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Gelatín

Prentblek

Shellac lakk
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr HDPE með barnheldu loki, sem inniheldur 28 hörð hylki. Lokið á glasinu er úr pólýprópýleni. Innleggið í lokinu er úr vaxbornum pappírsmassa, sem klæddur er með álþynnu. Hver pakkning inniheldur eitt glas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Við lok meðferðar skal sjúklingur losa sig við allar lyfjaleifar þegar í stað samkvæmt gildandi reglum (ef við á, t.d. með því að skila hylkjum til lyfjafræðings eða læknis).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/848/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. júlí 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. júlí 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarlandi skal markaðsleyfishafi sammælast um eftirfarandi atriði hjá yfirvöldum í hverju landi:

- Innihald bréfs til heilbrigðisstarfsfólks í viðkomandi landi
- Aðferðafræði til að safna upplýsingum um notkun Erivedge og eftirfylgni með lyfjagátarkerfi fyrir þunganir og skilvirkni þess
- Uppsetningu og innihaldi fræðsluefnis handa heilbrigðisstarfsfólki og sjúklingum

Markaðsleyfishafi skal dreifa upplýsingum með bréfi til heilbrigðisstarfsfólks (DHPC) við markaðssetningu lyfsins sem skal innihalda eftirfarandi:

- Texta sem er samþykktur af matslandinu (rapporteur)
- Kröfur í hverju landi sem eru samþykktar af yfirvöldum varðandi:
 - Dreifingu lyfsins
 - Ráðstafanir til að tryggja að allar viðeigandi aðgerðir hafi verið framkvæmdar áður en Erivedge er ávísað og afgreitt

Markaðsleyfishafi skal ávallt tryggja að allir lækna- og heilbrigðisstarfsfólk sem búið er við að ávísi Erivedge fái eftirfarandi:

Samantekt á eiginleikum lyfs

Áminningarkort fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Fræðslufni fyrir sjúklinga þ.e. bækling

Leiðbeiningar um ráðgjöf til sjúklinga

Áminningarkort fyrir heilbrigðisstarfsfólk ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Skyldur heilbrigðisstarfsmanna sem tengjast ávísun Erivedge
 - Nauðsyn þess að veita sjúklingum ítarlega ráðgjöf og leiðbeiningar
 - Að tryggja að sjúklingar séu færir um að uppfylla allar kröfur varðandi örugga notkun Erivedge
 - Nauðsyn þess að afhenda sjúklingum fræðslufni sem þeim er ætlað
- Upplýsingar fyrir konur á barneigaráldri
 - Nauðsyn mánaðarlegra þungunarprófa jafnvel hjá konum sem ekki eru með tíðablæðingar
 - Nauðsyn viðeigandi getnaðarvarna meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir að Erivedge meðferð lýkur
 - Að hafa ekki barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir að Erivedge meðferð lýkur
- Upplýsingar fyrir karla
 - Nauðsyn þess að nota smokka ef rekkjunautur er kona, meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að Erivedge meðferð lýkur
 - Að gefa ekki sæði meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að meðferð lýkur
- Nauðsyn þess að upplýsa sjúklinga um að tilkynna tafarlaust grun um þungun hjá kvenskyns sjúklingi, eða maka karlkyns sjúklings, til heilbrigðisstarfsmanns sem sér um meðferðina
 - Heilbrigðisstarfsmaður ætti að meta hvort um þungun sé að ræða, fræða sjúklinginn um hættu á vansköpun og vísa sjúklingi til sérfræðilæknis til að fá frekari ráðgjöf
 - Heilbrigðisstarfsmaður skal tilkynna staðfestar þunganir til markaðsleyfishafa
- Áminningu til sjúklinga um að skila ónotuðum hylkjum í lok meðferðar (förgun er háð kröfum í hverju landi)
- Áminningu til sjúklinga um að gefa ekki blóð meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir síðasta skammt

Leiðbeiningar um ráðgjöf til sjúklinga

- Leiðbeiningar um ráðgjöf til sjúklinga má nota sem vegvísi fyrir lækna til að upplýsa og fræða sjúklinginn um hættu á vansköpunaráhrifum af völdum Erivedge

Fræðslufni handa sjúklingum þ.e. bæklingur um Erivedge ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði

- Upplýsingar fyrir sjúklinga um hættu á vansköpunaráhrifum af völdum Erivedge og nauðsyn þess að koma í veg fyrir útsetningu fósturs
- Nauðsyn þess að viðeigandi getnaðarvörn sé notuð og skilgreining á viðeigandi getnaðarvörn
- Innlendar eða aðrar sérstakar ráðstafanir varðandi ávísun og afgreiðslu Erivedge
- Ekki má ekki gefa annarri manneskju Erivedge
- Upplýsingar um hvernig eigi að farga lyfi sem ekki þarf að nota
- Nauðsyn þess að Erivedge sé geymt þar sem börn hvorki ná til né sjá

- Að sjúklingurinn skuli ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir síðasta skammt
- Að sjúklingur skuli ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir síðasta skammt
- Að sjúklingurinn skuli láta heilbrigðisstarfsmann vita um allar aukaverkanir
- Upplýsingar fyrir konur á barneignaraldri
 - Lýsing á getnaðarvarnaráætlun
 - Nauðsyn þess að viðeigandi getnaðarvörn sé notuð meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir að meðferð lýkur
 - Þungunarpróf innan að hámarki 7 daga áður en meðferð er hafin og mánaðarleg þungunarpróf meðan á meðferð stendur undir eftirliti heilbrigðisstarfsfólks
 - Nauðsyn þess að stöðva Erivedge meðferð ef grunur er um þungun
 - Nauðsyn þess að sjúklingur tilkynni grunaða þungun þegar í stað til heilbrigðisstarfsmanns sem sér um meðferðina
- Upplýsingar fyrir karla
 - Nauðsyn þess að nota smokka ef rekkjunautur er þunguð eða kona á barneignaraldri (jafnvel þótt karlinn hafi farið í ófrjósemisaðgerð) meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að Erivedge meðferð lýkur
 - Að sjúklingur tilkynni þegar í stað til heilbrigðisstarfsmanns sem sér um meðferðina ef maki hans verður barnshafandi
 - Að gefa ekki sæði meðan á meðferð stendur og 2 mánuði eftir að meðferð lýkur

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM YTRI UMBÚÐIR
YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Erivedge 150 mg hörð hylki
vismodegib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af vismodegib.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hætta á alvarlegum fæðingargöllum
Notið ekki samtímis meðgöngu eða brjóstagjöf
Fylgja verður Erivedge getnaðarvarnaáætluninni

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skila skal öllum ónotuðum hylkjum við lok meðferðar

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/848/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

erivedge

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Erivedge 150 mg hörð hylki
vismodegib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af vismodegib.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Hætta á alvarlegum fæðingargöllum
Notið ekki samtímis meðgöngu eða brjóstagjöf
Fylgja verður Erivedge getnaðarvarnaáætluninni

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Skila skal öllum ónotuðum hylkjum við lok meðferðar

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/848/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúklinginn

Erivedge 150 mg hörð hylki vismodegib

Erivedge getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Lyfið getur leitt til dauða barna fyrir eða skömmu eftir fæðingu. Konur mega ekki verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf. Nauðsynlegt er að fylgja leiðbeiningum um getnaðarvarnir í þessum fylgiseðli.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Erivedge og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Erivedge
3. Hvernig nota á Erivedge
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Erivedge
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Erivedge og við hverju það er notað

Upplýsingar um Erivedge

Erivedge er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið vismodegib.

Við hverju er Erivedge notað

Erivedge er notað til meðferðar hjá fullorðnum við tiltekinni tegund krabbameins í húð (sem nefnist langt gengið grunnfrumukrabbamein). Það er notað þegar krabbameinið:

- hefur breiðst út til annarra líkamshluta (grunnfrumukrabbamein með meinvörpum)
- hefur breiðst út til nærliggjandi vefja (staðbundið, langt gengið grunnfrumukrabbamein) og lækinn telur að skurðaðgerð eða geislameðferð sé ekki möguleg

Hvernig verkar Erivedge

Grunnfrumukrabbamein þróast þegar erfðaeefnið (DNA) í venjulegum húðfrumum skemmist og líkaminn getur ekki gert við skemmdirnar. Skemmdin getur breytt því hvernig tiltekin prótein í frumunum starfa og skemmdu frumurnar breytast í krabbameinsfrumur og byrja að vaxa og skipta sér. Erivedge er krabbameinslyf sem verkar með því að stjórna einu lykilpróteinanna í myndun grunnfrumukrabbameins. Þetta getur hægt á eða stöðvað vöxt krabbameinsfrumnanna, eða drepit frumurnar. Afleiðingin getur orðið að krabbameinsæxlið skreppi saman.

2. Áður en byrjað er að nota Erivedge

Lestu leiðbeiningarnar sem þú færð hjá læknum, einkum um áhrif Erivedge á ófædd börn.

Lestu vandlega og fylgdu leiðbeiningum í bæklingi fyrir sjúklinga sem lækinn afhendir þér.

Ekki má nota Erivedge

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir vismodegib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert **þunguð**, grunar að þú gætir verið þunguð eða áætlað að verða þunguð meðan á meðferð stendur eða innan 24 mánaða eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu. Þetta er vegna þess að Erivedge getur skaðað ófætt barn þitt eða valdið dauða þess.
- ef þú ert með **barn á brjósti** eða áætlað að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur eða á næstu 24 mánuðum eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvort Erivedge getur borist í brjóstamjólk og valdið barninu skaða.
- ef þú getur orðið þunguð en getur ekki eða vilt ekki gera nauðsynlegar ráðstafanir til getnaðarvarna, sem taldar eru upp samkvæmt **Erivedge getnaðarvarnaáætluninni**.
- ef þú tekur samtímis jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) – náttúrulyf sem er notað við þunglyndi (sjá „Notkun annarra lyfja samhliða Erivedge“).

Frekari upplýsingar um atriðin hér að ofan er að finna í köflunum „Meðganga“, „Brjóstagjöf“ og „Frjósemi“ og „Getnaðarvarnir - fyrir karla og konur“.

Ekki taka lyfið ef eitthvað af ofantöldu á við þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækni þinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Erivedge.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Erivedge er notað ef spurningar vakna um upplýsingarnar í þessum kafla:

- Þú mátt ekki gefa blóð meðan á meðferð stendur eða í 24 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu.
- Ef þú ert karlmaður skalt þú ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir síðasta skammt.
- Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð í tengslum við meðferð með Erivedge. Hætta á að nota Erivedge og leita læknishjálpar tafarlaust ef vart verður við einhver þeirra einkenna sem lýst er í kafla 4.
- Ekki gefa öðrum lyfið. Ónotuðum hylkjum skal skila eftir að meðferð er lokið. Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing um hvert eigi að skila hylkjum.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að gefa börnum eða unglingum undir 18 ára aldri Erivedge. Það er vegna þess að ekki er vitað hvort það er öruggt eða virkt hjá þessum aldurshópi. Erivedge getur valdið því að beinin hætti að vaxa og að kynþroski komi of snemma fram (fyrir 8 ára aldur hjá stúlkum og fyrir 9 ára aldur hjá drengjum). Þetta getur gerst jafnvel eftir að töku Erivedge er hætt. Í dýrarannsóknunum á lyfinu sáust vandamál við vöxt tanna og beina.

Notkun annarra lyfja samhliða Erivedge

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, vítamín og jurtalyf.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Erivedge, eða aukið líkur á því að þú fáið aukaverkanir. Erivedge getur líka haft áhrif á hvernig önnur lyf verka. Einkum er mikilvægt að þú látir lækinn vita ef þú notar einhver eftirtalinn lyfja:

- rifampicín – notað við bakteríusýkingum
- karbamazepín, fenýtóín – notuð við flogaveiki
- ezetimíb og statínlyf, eins og atorvastatín, flúvastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín – notuð við háu kólesteróli
- bósentan, glíbenclamíð, repagliníð, valsartan
- tópotekan – notað við tilteknum tegundum krabbameins
- súlfasalazín – notað við tilteknum bólgusjúkdómum og sérstaklega

- Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) - náttúrulyf notað við þunglyndi, þar sem ekki má nota það á sama tíma og Erivedge

Meðganga

Ekki taka Erivedge ef þú ert þunguð, grunar að þú gætir verið þunguð eða áætlað að verða þunguð meðan á meðferð stendur eða innan 24 mánaða eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu. Ef þú missir úr blæðingar eða heldur að þú hafir misst úr blæðingar, færð óeðlilegar tíðablæðingar eða grunar að þú sért þunguð verður þú að hætta meðferð og láta lækni þinn vita tafarlaust. Ef þú verður þunguð meðan þú færð meðferð með Erivedge verður þú að hætta meðferð og láta lækni þinn vita tafarlaust.

Erivedge getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Það getur einnig leitt til dauða ófædds barns. Læknirinn afhendir þér ítarlegar upplýsingar (Erivedge getnaðarvarnaáætlunina), sem innihalda upplýsingar einkum um áhrif Erivedge á ófædd börn.

Brjóstagið

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í 24 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu. Ekki er vitað hvort Erivedge getur borist í brjóstamjól og skaðað barnið.

Frjósemi

Erivedge getur haft áhrif á möguleika kvenna til að eignast börn. Sumar konur sem taka Erivedge hætta að hafa blæðingar. Ef þetta kemur fyrir þig er ekki vitað hvort blæðingar muni hefjast aftur. Ræddu við lækinn ef þú hefur hug á að eignast börn síðar.

Getnaðarvarnir - fyrir karla og konur

Fyrir konur sem taka Erivedge

Áður en meðferð hefst skaltu spyrja lækni þinn hvort þú getir orðið þunguð. Jafnvel þó blæðingar hafi hætt er nauðsynlegt að spyrja lækinn hvort nokkur hætta sé á að þú getir orðið þunguð.

Ef þú ert fær um að verða þunguð:

- verður þú að gera ráðstafanir til að verða ekki þunguð meðan þú tekur Erivedge
- þarft þú að nota tvenns konar getnaðarvarnir – eina mjög virka getnaðarvörn og eina sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá dæmin hér að neðan)
- þarft þú að halda áfram að nota getnaðarvarnir í 24 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu – þar sem Erivedge getur verið í líkamanum í allt að 24 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammt

Ráðlagðar getnaðarvarnir: Ræddu við lækinn um hvaða tvennskona getnaðarvarnir henta þér best.

Notaðu eina mjög virka getnaðarvörn, svo sem:

- sprautu með forðalyfi til getnaðarvarna
- getnaðarvörn sem komið er fyrir í legi („lykkjuna“)
- ófrjósemisaðgerð

Þú verður einnig að nota eina sæðishindrandi getnaðarvörn, svo sem:

- smokk (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er)
- hettu (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er)

Læknirinn mun sjá um að gera hjá þér þungunarpróf:

- í fyrsta lagi 7 dögum áður en meðferð hefst – til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð
- mánaðarlega meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð stendur eða innan 24 mánaða eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu verður þú að láta lækinn vita tafarlaust ef:

- þú telur að getnaðarvarnir hafi brugðist af einhverri ástæðu

- blæðingar þínar hætta
- þú hættir að nota getnaðarvarnir
- þú þarft að skipta um getnaðarvörn

Fyrir karla sem taka Erivedge

Erivedge berst í sæði. Notið alltaf smokk (með sæðisdrepandi efni, ef kostur er), jafnvel eftir ófrjósemisaðgerð, við samfarir við konu. Þetta þarf að gera meðan á meðferð stendur og í 2 mánuði eftir að þú tekur síðasta skammt af lyfinu.

Ekki má gefa sæði meðan á meðferð stendur eða í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur af lyfinu er tekinn.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Erivedge hafi áhrif á færni þína til aksturs eða notkunar véla og áhalda. Ræddu við lækinn ef þú ert ekki viss.

Erivedge inniheldur laktósa og natríum

Erivedge inniheldur sykrum sem nefnist laktósi. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir tilteknum sykrum skaltu hafa samband við hann áður en þú tekur lyfið. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Erivedge

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Taka lyfsins

Ráðlagður skammtur er eitt hylki á dag.

- gleypið hylkin heil með glasi af vatni
- ekki má mylja, opna eða tryggja hylkin – til að forðast að komast óvart í snertingu við innihald þeirra
- Erivedge má taka með eða án fæðu.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Erivedge en þú átt að gera skaltu tala við lækinn.

Ef gleymist að taka Erivedge

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka heldur skal halda áfram með næsta venjulega skammt.

Ef hætt er að nota Erivedge

Ekki hætta að taka lyfið nema ræða það fyrst við lækni þinn, þar sem það gæti dregið úr áhrifum meðferðarinnar.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Erivedge getur valdið alvarlegum fæðingargöllum. Lyfið getur valdið dauða barna fyrir eða skömmu eftir fæðingu. Konur mega ekki verða þungaðar meðan þær taka þetta lyf (sjá kafla 2, „Ekki má nota Erivedge“ og „Meðganga“, „Brjóstagjöf“ og „Frjósemi“).

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp eftir alvarleika og tíðni

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef einhverjar af þessum aukaverkunum verða alvarlegar.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- stöðvun tíðablæðinga hjá konum á barneignaraldri
- minnkuð matarlyst og minnkuð líkamsþyngd
- þreytutilfinning
- vöðvakrampar
- niðurgangur
- hárlós
- útbrot
- breytt bragðskyn eða tap á bragðskyni
- hægðatregða
- uppköst eða ógleði
- magakveisa eða meltingartruflanir
- liðverkir
- verkur (almennt) eða verkur í handleggjum eða fótleggjum
- kláði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkur í brjósti, baki eða síðu
- þróttleysi eða slen
- vökvatap úr líkamanum (ofþornun)
- vöðva-, sina-, liðbanda og beinverkir
- kviðverkur
- tapað bragðskyn
- óeðlilegur hárvöxtur
- augnháratap
- breytingar á niðurstöðum blóðþróa, þ.m.t. hækkuð gildi lifrarþróa eða hækkað gildi kreatínfosfókínasa (prótein sem einkum er að finna í vöðvum)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Beinvöxtur hættir (vaxtarlínur lokast fyrir tímann)
- Kynþroski kemur of snemma fram (snemmkomin kynþroski)
- Lifrarskemmdir
- Alvarleg húðviðbrögð
 - rauðleitar dröfnur sem líkjast skotskífum eða kringlóttir blettir á bol, oft með blöðrum í miðju, húðflögnun, sár í munni, koki, nefi, kynfærum eða augum. Hiti og flensulík einkenni koma oft fram á undan húðviðbrögðunum (Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrep í húðþekju)
 - útbreidd útbrot, hiti og stækkaðir eitlar (DRESS-heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni)
 - útbreidd rauð og flagnandi útbrot með hnútum undir húð og blöðrum, ásamt hita við upphaf meðferðar (bráð útbreidd graftarútpot)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Erivedge

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.
- Við lok meðferðar á að skila öllum ónotuðum hylkjum. Það kemur í veg fyrir misnotkun og verndar umhverfið. Ræddu við lyfjafræðing eða lækni um hvert eigi að skila lyfinu.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Erivedge inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vismodegib. Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af vismodegib.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Innihald hylkis: örkristallaður sellulósi, laktósa einhýdrat, natríum lárýl sulfat, povidone (K29/32), natríum sterkju glýkólat (tegund A), talkúm og magnesíum sterat (sjá kafla 2 „Erivedge inniheldur laktósa og natríum“)
 - Hylki: rautt járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172), títaníum tvíoxíð og gelatín
 - Prentblek: shellac gljái og svart járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Erivedge og pakkningastærðir

Hylkin eru bleik og ógegnisæ með áletruðu „150 mg“, með gráu loki með áletruðu „VISMO“ með svörtu bleki sem óhætt er að gleypa. Þau fást í glösum með barnheldu loki sem innihalda 28 hylki. Hver pakkning inniheldur eitt glas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Vegna þátttöku í Erivedge getnaðarvarnaáætluninni munu allir sjúklingar fá sjúklingabækling.

Sjá frekari upplýsingar í þessu skjali.