

## RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

Lokakuu 2013, v. 8.0

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Ihon tyvisolusyöpä on yleisin syöpätyyppi. Tyvisolusyöpä muodostaa harvoin etäpesäkkeitä tai johtaa harvoin potilaan kuolemaan, mutta sen leviäminen ympäröiviin kudoksiin voi aiheuttaa huomattavaa tuhoa ja ulkonäöllistä haittaa, minkä vuoksi se katsotaan pahanlaatuiseksi sairaudeksi. Sairaus aiheutuu pääasiassa auringolle altistumisesta, joten vaaleaihoisten henkilöiden sairastumisriski on suurin. Pitkälle edennyt tyvisolusyöpä käsittää paikallisesti levinneen ja etäpesäkkeisen tyvisolusyövän. Tyvisolusyöpä on pienellä osalla potilaista paikallisesti levinnyt, jolloin sairastavuus ja sairaudesta aiheutuva ulkonäöllinen haitta ovat merkittäviä.

Etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä on erittäin harvinainen. Se saa alkunsa pään ja niskan alueen ensisijaisista ihomuutoksista, ja muutokset sijaitsevat tavallisimmin korvassa. Etäpesäkkeitä todetaan yleisimmin luustossa ja keuhkoissa. Etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää esiintyy tyypillisesti keski-ikäisillä miehillä, joilla on aiemmin ollut tyvisolusyöpä, johon tavanomaiset hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

#### VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Erivedge on tarkoitettu aikuisille potilaille, joilla on oireinen etäpesäkkeinen tyvisolusyöpä tai paikallisesti levinnyt tyvisolusyöpä, jota ei voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla.

Erivedge on suun kautta otettava lääke levinnyttä tyvisolusyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun syöpää ei voida hoitaa leikkauksella eikä sädehoidolla. Erivedge vaikuttaa estämällä solujen lisääntymiseen, eloonjäämiseen ja erilaistumiseen osallistuvien geenien toimintaa. Se voi pienentää ihomuutoksen kokoa ja vähentää ihomuutosten haavautumista.

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

Vismodegibihoitosta havaittiin hyötyä riippumatta potilaan iästä, sukupuolesta, lähtötilanteesta ja kasvaimen sijainnista, mutta koska potilasjoukot olivat pieniä ei niiden perusteella voi tehdä varmoja johtopäätöksiä. Näissä potilasjoukoissa havaitut tulokset olivat yhdenmukaisia koko tutkimuspotilasjoukosta saatujen tulosten kanssa.

#### VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

##### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Sikiöpämuodostumat (teratogeenisuus)	Jos vismodegibiä käytetään raskauden aikana, se voi aiheuttaa vaikeita synnynnäisiä kehityshäiriöitä tai sikiön kuoleman. Hedgehog-reitin estäjät, kuten vismodegibi, voivat aiheuttaa kehittyvälle sikiölle vaikeita kallon ja	Sikiön altistumisriskin välttämiseksi vismodegibi on vasta-aiheinen raskaana oleville naisille sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä noudata Erivedgen raskauden ehkäisyohjelmaa. Miespotilaiden pitää lisäksi käyttää Erivedge-

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	kasvojen epämuodostumia, sormien ja varpaiden puuttumista sekä muita epämuodostumia, jotka eivät ole korjattavissa.	hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen aina kondomia (jossa on spermisidiä, jos sellaisia on saatavissa) ollessaan yhdynnässä naisen kanssa. Miespotilaat eivät saa tänä aikana myöskään luovuttaa siemennestettä.  Jos raskaus alkaa hoidon aikana, asiasta on keskusteltava heti lääkärin kanssa.
Lihaskouristukset	Termi lihaskouristukset käsittää lihaskrampit. Lihaskrampit tarkoittavat jaksottaista tahatonta, kivuliasta lihassupistusta, kun taas lihaskouristus viittaa yleisemmin lihaksen mihin tahansa tahattomaan supistumiseen.	Menetelmää näiden vaikutusten estämiseksi ei ole tiedossa. Tätä haittavaikutusta raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti.

#### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (sekä mahdollisena riskinä pitämisen syy)
Syntymän jälkeisen kehityksen häiriintyminen	Riski kohdistuu vismodegibihoitoa saavan äidin imettämään lapseen ja/tai lapseen, joka saa vismodegibiä kliinisissä tutkimuksissa sellaisen syövän hoitoon, johon ei ole muuta hoitovaihtoehtoa. Vismodegibi saattaa tällöin aiheuttaa kehityksen häiriintymistä, kuten luuston ja hampaiden kehityshäiriöitä.
Heikentynyt hedelmällisyys	Rotilla on eläinkokeissa havaittu siittiöiden liikkumattomuutta. Sen vuoksi on mahdollista, että vismodegibi voi vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Joidenkin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneiden hedelmällisessä iässä olleiden naisten kuukautiset ovat loppuneet. Ei tiedetä, onko tällainen vaikutus naisilla korjautuva.
Liitännäiset syöpäsairaudet	Syövästä selvinneillä on monista syistä (aiemmat riskitekijät, kuten perinnöllisyys, elämäntyyli tai altistuminen syöpää aiheuttaville aineille) tavanomaista suurempi uuden syövän kehittymisen riski. Tyvisolusyövän sairastaneilla potilailla uuteen syöpään sairastuminen on todennäköisempää. Vaikka kliinisissä tutkimuksissa ei liitännäisten syöpäsairauksien lisääntymistä olekaan havaittu, riippumattomat tutkijat ovat raportoineet syövästä selvinneillä liitännäisiä syöpäsairauksia.
Levyepiteelisyöpä	Turvallisuutta koskevan yhdistetyn potilasjoukon 138 potilaasta 14 potilaalla oli levyepiteelisyöväksi luokiteltuja tapahtumia, kuten basoskvamoottinen karsinooma, etäpesäkkeinen levyepiteelisyöpä, ihon levyepiteelisyöpä, Bowenin tauti ja levyepiteelisyöpä. Ei-melanooma ihosyövän kehittymisen riskitekijät ovat tyvisolusyövässä ja levyepiteelisyövässä samankaltaiset. Tyvisolusyövän sairastaneet potilaat sairastuvat parantumisen jälkeen useammin levyepiteelisyöpään.
Kuolema/äkkikuolema/sydänperäinen	Äkkikuolemiin/tuntemattomasta syystä aiheutuneisiin kuolemiin

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään (sekä mahdollisena riskinä pitämisen syy)</b>
kuolema	ja sydän- ja verisuoniperäisiin kuolemiin on liittynyt sekoittavia tekijöitä, kuten aiempi sydäntauti, johon on liittynyt lisääntynyt kuoleman riski, samanaikaiset lääkitykset, joihin liittyy äkkikuoleman riski ja/tai potilaalla olleet äkkikuoleman riskitekijät.
Hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeava käyttö – lasten medulloblastooma	Vismodegibin käyttö lapsipotilaille rajoitetaan todennäköisesti niihin syöpää koskeviin käyttöaiheisiin, joihin ei ole muuta hoitovaihtoehtoa ja joihin on olemassa mahdollisia tieteellisiä perusteita. Kaikista lasten aivokasvaimista 16 % on medulloblastoomia.
Hyväksytyistä käyttöaiheista poikkeava käyttö – leikkaus- tai sädehoitoon soveltuva tyvisolusyöpä	Niistä tyvisolusyöpää sairastavista potilaista, joiden tyvisolusyöpään soveltuu leikkaus- tai sädehoito, on vähän turvallisuutta koskevaa tietoa.
Muiden syöpien hoito	Vain tietyt oleelliset syövät, joita on tutkittu aiemmin kliinisissä vismodegibitutkimuksissa, tutkitaan niissä parhaillaan tai joiden jatkotutkimuksia harkitaan, kuten <ul style="list-style-type: none"> <li>• munasarjasyöpä</li> <li>• paksusuolen ja peräsuolen syöpä</li> <li>• kondrosarkooma</li> <li>• keuhkasyöpä</li> <li>• haimasyöpä</li> <li>• aikuisen medulloblastooma.</li> </ul>
Sarveiskalvotulehdus/haavainen sarveiskalvotulehdus	Erivedge-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu sarveiskalvotulehdusta. Silmäkuopan läheisyydessä sijaitseviin rakenteisiin aiemmin kehittyneeseen tyvisolusyöpään liittyy usein sarveiskalvon haittavaikutuksia, jotka todennäköisesti liittyvät kasvaimesta aiheutuviin mekaanisiin poikkeavuuksiin.
Luunmurtumat	Erivedge-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu luunmurtumia. Osteoporoosin merkittävin seuraus on osteoporoottinen luunmurtuma. Se voi esiintyä missä tahansa luuston kohdassa. Pääasiallisia murtumakohtia ovat selkäranka, lonkka (reisiluun yläosa), olkaluu ja kyynärvarren alaosa.
Laskimotukokset	Yhdistetyssä pitkälle edennyttä tyvisolusyöpää sairastavien potilasjoukossa laskimotukokset arvioitiin vakaviksi ja vaikeusasteeltaan luokaksi 3.
Pyörtyminen	Tavallisesti pyörtymiset ovat yleisiä niillä, joilla on muita samanaikaisia sairauksia tai jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen syketaajuuteen vaikuttavia lääkkeitä. Tällaiset tapahtumat ovat Erivedge-hoitoa saavilla potilailla harvinaisia.
Hyponatremia	Vismodegibi sopi tässä vaiheen I tutkimuksessa potilaille yleensä hyvin ja sen turvallisuusprofiili oli hyväksyttävä. Yhdellä potilaalla esiintyi vaikea-asteinen haittavaikutus (luokan 3 hyponatremia), jonka katsottiin liittyneen vismodegibiin.

#### **Puuttuvat tiedot**

<b>Riski</b>	<b>Mitä tiedetään (mukaan lukien mahdollisena riskinä pitämisen syy)</b>
Valmisteen käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville	Rajallisen tiedon perusteella altistus vismodegibille ei suurene oleellisesti, jos potilas sairastaa lievää maksan vajaatoimintaa. Tiedot

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien mahdollisena riskinä pitämisen syy)
potilaille	keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ovat liian suppeat, jotta niistä voisi tehdä johtopäätöksiä.
Valmisteen käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille	Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei tällä hetkellä ole riittävästi tietoa. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta ei siksi voida sulkea pois.
Karsinogeenisuustutkimukset	Ei-kliinisiä karsinogeenisuustutkimuksia suunnitellaan riskin selvittämiseksi tarkemmin.
Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa	Samanaikaista hoitoa voimakkaiden CYP-aktivaattorien (esim. rifampisiin, karbamatsepiini, fenytoiini tai mäkikuisman [ <i>Hypericum perforatum</i> ]) kanssa tulee välttää, sillä plasman vismodegibipitoisuuksien pienenemisen ja hoidon tehon heikkenemisen riskiä ei voida sulkea pois.
Vismodegibin pitkäaikaiskäyttö pitkälle edennyttä tyvisolusyöpää (paikallisesti levinnyttä ja etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää) sairastavilla potilailla	Vismodegibin pitkäaikaisen käytön turvallisuutta tutkitaan edelleen. Tällä hetkellä ei voida tehdä johtopäätöksiä.
Vismodegibialtistus hoidon päättymisen jälkeen	Vismodegibin farmakokinetiikan erityinen analyysi hoidon lopettamisen jälkeen.

#### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

- Sikiöepämuodostumat (teratogeenisuus)

Riskien minimoinnin lisätoimet	<p><b><u>Erivedgen raskaudenehkäisyohjelma</u></b></p> <p>Opastus ja lääketurvatoimet ovat tärkeitä, jotta voidaan vähentää sikiön altistumisriskiä vismodegibille. Altistumisriskin vähentämismenetelmiä ovat:</p> <p>Kriteerit, joilla määritellään nainen, joka voi tulla raskaaksi Neuvonta Raskauden ehkäisyä koskevat ohjeet miehelle ja naiselle Raskaustesti Lääkkeen määräämistä koskevat ohjeet raskaudenehkäisyohjelman tehon ja noudattamisen seuranta terveydenhuollon ammattilaisille markkinatutkimusten ja terveydenhuollon ammattilaisten verkkoportaalin avulla.</p>
Tavoite ja perustelu	Erivedgen raskaudenehkäisyohjelma on suunniteltu sikiöepämuodostumien vaaran minimoimiseksi ja antamaan tietoa sikiöepämuodostumien vaarasta sekä suositukset raskauden ehkäisymenetelmistä, jotta sikiön altistuminen lääkkeelle voidaan estää. Tavoitteita ovat:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• estää Erivedge-altistus raskauden aikana</li> <li>• antaa potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille tietoa vismodegibin käytöstä sikiölle aiheutuvasta epämuodostumien vaarasta</li> <li>• edellyttää raskaustestejä ja raskauden ehkäisyä</li> <li>• antaa ohjeita Erivedge-hoidon määräämiseen</li> <li>• dokumentoida annettu neuvonta potilaan potilasasiakirjoihin (potilasohjauksen vahvistuslomake).</li> </ul>
--	--

## VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Taulukko 76. Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet/altistus	Väliraportin/ tavoitteiden suunniteltu toimitusajankohta	Tutkimuksen tilanne/loppuraportin suunniteltu toimitusajankohta
Tutkimus GP27839 Eriasteista munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden pitkälle edenneiden kiinteiden kasvainten vismodegibihoito*	30	Käynnissä/kliininen tutkimusraportti maaliskuussa 2015	Aktiivinen/maaliskuu 2015
MO25616 (STEVIE)* Yhden hoitoryhmän avoin vaiheen II monikeskustutkimus vismodegibin turvallisuuden arvioimiseksi paikallisesti levinnyttä tyvisolusyöpää tai etäpesäkkeistä tyvisolusyöpää sairastavilla potilailla	Tavoitteena 1200 tutkimukseen otettua tutkittavaa	Välialalyysi tehdään sen jälkeen, kun 500 potilaan seuranta on kestänyt 1 vuoden ajan (kesäkuu 2014) Kliininen tutkimusraportti (kesäkuu 2015)	Aktiivinen/kesäkuu 2015
SHH4476g*	Kliininen tutkimusraportti, joka kattaa noin 30 lisäseurantakuukautta ensisijaisen analyysin jälkeen.	Käynnissä/ turvallisuuspäivitys/ kesäkuu 2014	Aktiivinen/kesäkuu 2014 (kliinisen tutkimusraportin liite)
ML28296 (RegiSONIC), prospektiivinen havainnointitutkimus hoitotavoista sekä hoidon tehoa ja turvallisuutta koskevista tuloksista pitkälle edennyttä tyvisolusyöpää ja Gorlinin oireyhtymää sairastavilla potilailla	Suunniteltu 1000 potilasta (tähän mennessä otettu mukaan viisi potilasta <sup>#</sup> )	Käynnissä / tutkimuksen odotetaan päättyvän vuonna 2020 / kliininen tutkimusraportti	Aktiivinen/2020
GP28465, kliininen lääkkeiden	Suunniteltu 80 tutkittavaa	Käynnissä/kliininen tutkimusraportti	Aktiivinen/helmikuu 2015

yhteisvaikutustutkimus, jossa selvitetään protonipumpun estäjien, sekä P-glykoproteiinin että CYP3A4:ää estävien estäjien ja CYP2C9:n estäjien vaikutusta vismodegibin farmakokinetiikkaan*		suunniteltu Q1 2015	
Vismodegibin vaikutusta ehkäisytablettialitukseen selvittävä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimus*	Potilaita ei ole vielä otettu mukaan tutkimukseen	Suunnitteilla	Ei vielä aktiivinen
*Myyntiluvan ehtoja			

### Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Ks. taulukko 76.

### VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

#### Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä (Euroopan lääkeviraston hyväksymispäivämäärä pp/kk/vvvv)	Turvallisuustiedot	Kommentti
7.2	12/06/2013	Esitetty edellä	Ensimmäinen EU:ssa hyväksytty versio.
8.0	20/02/2014	Esitetty edellä. Tässä versiossa ei uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.	Päivitetty sisältämään tiedot uuden EU-mallipohjan mukaisesti.