

Erivedge 150 mg hårda kapslar

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

Oktober 2013, v. 8.0

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Basalcellscarcinom, en typ av hudcancer, är den vanligaste typen av cancer. Basalcellscancer är sällan metastaserande eller dödlig men spridning till omkringliggande vävnad kan leda till avsevärda skador och vanställdhet, vilket gör att sjukdomen klassas som elakartad. Sjukdomen orsakas främst av exponering för solljus, vilket innebär att ljushyade personer löper störst risk att drabbas. Avancerat basalcellscarcinom omfattar både lokalt avancerat basalcellscarcinom och metastaserat basalcellscarcinom. Hos en liten del av patienter med basalcellscarcinom är sjukdomen lokalt avancerad vilket leder till avsevärd sjuklighet och vanställdhet.

Metastaserat basalcellscarcinom är mycket sällsynt. Sjukdomen börjar med primära hudförändringar i huvud och halsområde och förändringarna finns oftast i örat. Metastaserna finns oftast i skelett och lungor. Den typiska patienten med metastaserat basalcellscarcinom är en medelålders man som tidigare drabbats av basalcellscarcinom som inte svarat på vanliga behandlingsmetoder.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Erivedge är avsett för vuxna patienter med symtomatiskt metastaserat basalcellscarcinom eller lokalt avancerat basalcellscarcinom som inte kan behandlas med kirurgi eller strålbehandling.

Erivedge är ett oralt läkemedel som används för att behandla vuxna patienter med avancerat basalcellscarcinom som inte kan behandlas med kirurgi eller strålbehandling. Erivedge verkar genom att blockera gener som deltar i cellernas proliferation (tillväxt), överlevnad och differentiering. Detta kan resultera i att hudförändringen minskar i storlek och i att sårbildningen i hudförändringarna minskar.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Behandlingsnytta för vismodegib kunde konstateras oavsett patientens ålder, kön, utgångsläge eller tumörens läge i kroppen, men undergrupperna var så små att det inte går att dra några säkra slutsatser. Resultaten för dessa undergrupper överensstämmer med resultaten för hela studiegruppen.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Fosterskador (teratogenicitet)	Vismodegib kan orsaka svåra missbildningar eller fosterdöd om det används under graviditeten. Hedgehoghämmare såsom vismodegib kan orsaka svåra missbildningar i skalle och	För att undvika att fostret utsätts för läkemedlet är vismodegib kontraindicerat för gravida kvinnor för fertila kvinnor som inte följer Erivedge graviditetsförebyggande

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	ansikte, avsaknad av fingrar eller tår och andra bestående men hos det utvecklande fostret.	program. Manliga patienter måste dessutom alltid använda kondom (med spermiedödande medel, om tillgängligt) då han har sex med en kvinnlig partner medan han tar Erivedge och inom 2 månader efter sista dosen. Manliga patienter får inte donera sperma under denna period. Om patienten blir gravid under behandlingen ska läkare omedelbart kontaktas.
Muskelspasmer	Termen muskelspasmer omfattar muskelkramper. Muskelkramper avser episodiska, ofrivilliga, smärtsamma muskelsammandragningar medan muskelspasm är en mer generell term som kan användas om alla slags ofrivilliga muskelsammandragningar.	Inga förebyggande åtgärder har beskrivits. Denna biverkning rapporterades som mycket vanlig i kliniska studier.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt <i>(samt orsak till varför detta anses vara en eventuell risk)</i>
Effekter på utveckling efter födseln	Risken gäller ammande barn vars mödrar behandlas med vismodegib och/eller barnpatienter i kliniska studier som får vismodegib för behandling av cancer där andra behandlingsalternativ saknas. Vismodegib kan orsaka utvecklingsstörningar inklusive störningar på skelettets och tändernas utveckling.
Nedsatt fertilitet	Förlust av spermiernas rörlighet har observerats i djurstudier på råttor. Det är därför möjligt att vismodegib påverkar fertiliteten hos män. Mensen har upphört hos vissa kvinnor i fertil ålder som tagit vismodegib i kliniska studier. Det är inte känt om mensen kommer tillbaka.
Ytterligare cancer	Personer som överlevt cancer har på grund av flera olika orsaker (befintliga riskfaktorer såsom ärftlighet, livsstil eller exponering för cancerframkallande ämnen) en ökad risk för att utveckla ytterligare cancer. Hos patienter som haft basalcellscarcinom är sannolikheten för att drabbas av ytterligare cancer större. Även om någon ökning inte har setts i kliniska studier har oberoende forskare rapporterat fall av ytterligare cancer hos personer som överlevt cancer.
Skivepitelcancer	Av de 138 patienterna i den sammanslagna gruppen för säkerhetsutvärdering drabbades 14 patienter av händelser som klassificerades som skivepitelcancer inklusive basoskvamöst karcinom, metastaserad skivepitelcancer, kutan skivepitelcancer, Bowens sjukdom och skivepitelcancer. Riskfaktorerna för utveckling av icke-melanom hudcancer är liknande vid basalcellscarcinom och skivepitelcancer. Patienter som haft basalcellscarcinom har ökad risk att senare utveckla skivepitelcancer.

Risk	Vad är känt (samt orsak till varför detta anses vara en eventuell risk)
Död / plötslig död / hjärtdöd	Fall av plötslig död/död av okänd orsak och kardiovaskulära dödsfall har varit förknippade med felkällor såsom tidigare hjärtsjukdom som innebär ökad dödsrisk, samtidig medicinering som är förknippad med risk för plötslig död och/eller andra riskfaktorer som är förknippade med plötslig död.
Icke-godkänd användning - medulloblastom hos barn	Hos barnpatienter kommer användningen av vismodegib sannolikt att begränsas till cancerindikationer där andra behandlingsalternativ saknas och där det finns vetenskapliga grunder för användning av vismodegib. 16 % av alla hjärntumörer hos barn är medulloblastom.
Icke-godkänd användning – basalcellskarcinom som kan behandlas med kirurgi eller strålning	Det finns begränsade säkerhetsdata för patienter med basalcellskarcinom som kan behandlas med kirurgi eller strålning.
Användning vid andra former av cancer	Studier pågår eller planeras endast för vissa relevanta typer av cancer som tidigare undersökt i kliniska vismodegibstudier. Dessa innefattar: <ul style="list-style-type: none"> • äggstockscancer • cancer i tjocktarm och ändtarm • kondrosarkom (elakartad tumör som utgår från broskvävnad) • lungcancer • cancer i bukspottskörteln • medulloblastom hos vuxna.
Hornhinneinflammation/ulcerös hornhinneinflammation	Hornhinneinflammation har rapporterats i kliniska studier för Erivedge. Basalcellskarcinom som utvecklats i strukturer som befinner sig i närheten av ögonhålan är ofta förknippat med biverkningar på hornhinnan som sannolikt orsakas av mekaniska avvikelser på grund av av tumören.
Benbrott	Benbrott har rapporterats i kliniska studier för Erivedge. Osteoporotiska benbrott är den viktigaste hälsomässiga konsekvensen av osteoporos. Dessa benbrott kan förekomma var som helst i skelettet. De huvudsakliga ställena är ryggraden, höften (övre delen av lårbenet), överarmsbenet och den nedre delen av underarmen.
Ventrombos	I den sammanslagna gruppen för patienter med avancerat basalcellscarcinom bedömdes fallen av djup ventrombos som allvarliga och av svårighetsgrad 3.
Svimning	Svimning är vanligt hos patienter med andra samtida sjukdomar eller hos patienter som använder läkemedel som påverkar hjärtfrekvensen. Denna slags händelser är sällsynta hos patienter som behandlas med Erivedge.
Hyponatremi	Vismodegib tolererades i allmänhet väl i denna fas I studie och hade en acceptabel säkerhetsprofil. En patient drabbades av en svår biverkning (klass 3 hyponatremi) som ansågs vara förknippad med vismodegib.

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Användning till patienter med nedsatt leverfunktion	Begränsade data tyder på att exponeringen av vismodegib inte ökar väsentligt hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Data

Risk	Vad är känt
	avseende måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning är för begränsade för att kunna dra slutsatser.
Användning till patienter med nedsatt njurfunktion	Det finns för närvarande otillräckliga data hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion. Därför kan en effekt av svår njurfunktionsnedsättning inte uteslutas.
Karcinogenicitetstudier	Icke-kliniska karcinogenicitetstudier planeras för att ytterligare utvärdera risken.
Interaktioner med andra läkemedel	Samtidig behandling med starka CYP-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, fenytoin eller johannesört [<i>Hypericum perforatum</i>]) ska undvikas eftersom risken för minskade koncentrationer i plasma och minskad effekt av vismodegib inte kan uteslutas.
Långvarig användning av vismodegib hos patienter med avancerat basaltcellscarcinom (lokalt avancerat och metastaserat basaltcellscarcinom)	Säkerhet vid långvarig användning av vismodegib studeras fortfarande. I dagsläget kan inga slutsatser dras.
Exponering för vismodegib efter avslutad behandling	Särskild analys av farmakokinetiken för vismodegib efter avslutad behandling.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

- Fosterskador (teratogenicitet)

Ytterligare riskminimeringsåtgärder	<p><u>Graviditetsförebyggande program för Erivedge</u></p> <p>Utbildning och farmakovigilansåtgärder är viktiga för att minska risken att fostret exponeras för vismodegib. Metoder för att minska risken för exponering inkluderar:</p> <p>Kriterier för en fertil kvinna</p> <p>Rådgivning</p> <p>Riktlinjer gällande preventivmetoder för män och kvinnor</p> <p>Graviditetstest Instruktioner för förskrivning av medicinen</p> <p>Uppföljning av det graviditetsförebyggande programmets effektivitet och efterföljning med hjälp av marknadsundersökningar och en webbportal avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.</p>
Mål och motivering	<p>Det graviditetsförebyggande programmet för Erivedge är utformat för att minimera risken för fosterskador och för att ge information om risken för fosterskador och rekommenderade preventivmetoder för att undvika fosterexponering. Målet är att:</p> <ul style="list-style-type: none"> undvika exponering av Erivedge under graviditet informera patienter och hälso- och

	<p>sjukvårdspersonal om risken för fosterskador som vismodegib orsakar</p> <ul style="list-style-type: none"> • kräva graviditetstest och åtgärder för förebyggande av graviditet • erbjuda riktlinjer för förskrivning av Erivedge • dokumentera rådgivningen i patientjournalen (formulär för verifiering av rådgivning).
--	--

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell 76. Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål/exponering	Planerat datum för inskickning av interimrapport/mål	Status för studien/planerat datum för inskickning av slutrapport
Studie GP27839 Användning av vismodegib för behandling av avancerade fasta tumörer hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion av varierande grad	30	Pågår/klinisk studierapport mars 2015	Aktiv/mars 2015
MO25616 (STEVIE)* En enarmad, öppen, fas II multicenterstudie för att utvärdera säkerheten av vismodegib hos patienter med lokalt avancerat basalcellscarcinom eller metastaserat basalcellscarcinom	1200 inskrivna patienter som mål	En interimanalys kommer att utföras efter att 500 patienter följts upp under 1 år (juni 2014) Klinisk studierapport (juni 2015)	Aktiv/juni 2015
SHH4476g*	Klinisk studierapport som omfattar cirka 30 ytterligare uppföljningsmånader efter den primära analysen	Pågår/säkerhetsuppdatering/juni 2014	Aktiv juni 2015 (bilaga till klinisk studierapport)
ML28296 (RegiSONIC), en prospektiv observationsstudie gällande behandlingspraxis samt effektivitets- och säkerhetsdata hos patienter med avancerat basalcellscarcinom och Gorlins syndrom	1000 patienter enligt plan (hittills har fem patienter tagits med [#])	Pågår/studien förväntas vara avslutad år 2000 / klinisk studierapport	Aktiv/2020
GP28465, en klinisk interaktionsstudie för att undersöka effekten	80 försökspersoner enligt plan	Pågår/klinisk studierapport planerad Q1 2015	Aktiv februari 2015

av en protonpumpshämmare, en kombinerad P-gp- och CYP3A4-hämmare och en CYP2C9-hämmare på farmakokinetiken för vismodegib *			
Interaktionsstudie för undersöka effekten av vismodegib på exponeringen för p-piller*	Inga patienter har ännu tagits med	Planerad	Inte aktiv ännu
* Villkor för godkännandet av försäljning			

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Se tabell 76.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Betydande uppdateringar av riskhanteringsplanen

Versionsnummer	Datum (Europeiska läkemedelsmyndighetens godkännandedatum dd/mm/åååå)	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
7.2	12/06/2014	Se ovan	Den första godkända versionen inom EU.
8.0	20/02/2014	Se ovan. Denna version tar inte upp några nya säkerhetsproblem.	Uppdaterad enligt ny EU-mall