

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Erivedge 150 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur 150 mg vismodegiba (*vismodegibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Viena cietā kapsula satur 71,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cieta kapsula (kapsula).

Sārtas krāsas necaurspīdīgs korpuss ar apzīmējumu „150 mg” un pelēkas krāsas necaurspīdīgs vāciņš ar apzīmējumu „VISMO” melnā krāsā. Pirmā izmēra kapsulas (izmēri: 19,0 x 6,6 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Erivedge ir indicēts pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu:

- simptomātisku metastātisku bazālo šūnu karcinomu;
- lokāli progresējošu bazālo šūnu karcinomu, kuru nevar ārstēt, veicot operāciju vai staru terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Erivedge drīkst parakstīt tikai ārsts-speciālists, kuram ir pieredze apstiprinātās indikācijas ārstēšanā, vai cits speciālists šāda ārsta uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā deva ir viena 150 mg kapsula vienu reizi dienā.

Izlaistas devas

Ja ir izlaista deva, pacientiem jānorāda nelietot izlaisto devu, bet atsākt lietošanu ar nākamo plānoto devu.

Ārstēšanas ilgums

Klīniskajos pētījumos ārstēšanu ar Erivedge turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Ņemot vērā individuālo panesību, bija atļauti līdz četrām nedēļām ilgi ārstēšanas pārtraukumi.

Regulāri jāvērtē ieguvums, ko nodrošina ārstēšanas turpināšana, jo optimālais terapijas ilgums katram konkrētam pacientam ir atšķirīgs.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Četros Erivedge klīniskos pētījumos par progresējošas bazālo šūnu karcinomas (*basal cell carcinoma -BCC*) ārstēšanu no kopumā 138 pacientiem aptuveni 40 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, un vispārējas drošuma un efektivitātes atšķirības starp šiem un jaunākiem pacientiem nenovēroja.

Pacienti ar nieru un aknu darbības traucējumiem

Erivedge drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Īpaši ieteikumi par devu šīm pacientu grupām nav pieejami. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nerodas nevēlamas blakusparādības.

Pediātriskā populācija

Erivedge drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Drošuma apsvērumu dēļ Erivedge nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Erivedge ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas, uzdzertot ūdeni, kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lai izvairītos no nejaušas iedarbības uz pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem, kapsulas nedrīkst atvērt.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtnieces un sievietes, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Reproductīvā vecuma sievietes, kuras neatbilst Erivedge grūtniecības novēršanas programmas kritērijiem (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Lietošana vienlaikus ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Embrija-augļa bojāeja vai smagi iedzimti defekti

Lietojot grūtniecēm, Erivedge var izraisīt embrija-augļa bojāeju vai smagus iedzimtus defektus (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pierādīts, ka *Hedgehog* signālceļa inhibitori (skatīt 5.1. apakšpunktu), piemēram, vismodeģis, ir embriotoksiski un/vai teratogēni vairākām dzīvnieku sugām un var izraisīt smagas anomālijas, to vidū galvaskausa un sejas anomālijas, ķermeņa viduslīnijas un ekstremitāšu defektus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Erivedge nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Kritēriji reproductīvā vecuma sievietēm (RVS)

Erivedge grūtniecības novēršanas programmā izmantota šāda RVS definīcija:

- seksuāli nobriedusi sieviete:
 - kurai kādā brīdī ir bijušas menstruācijas secīgi iepriekšējo 12 mēnešu laikā;
 - kurai nav veikta histerektomija vai abpusēja ooforektomija vai kurai nav medicīniski apstiprināta pastāvīga priekšlaicīga olnīcu mazspēja;
 - kurai nav XY genotips, Tērnera sindroms vai dzemdes aģenēze;
 - kurai sākas amenoreja pēc vēža ārstēšanas (tostarp ar Erivedge).

Konsultācijas

RVS

Erivedge ir kontrindicēts RVS, kuras neatbilst Erivedge grūtniecības novēršanas programmas kritērijiem.

RVS jāsaprot, ka

- Erivedge rada teratogēnu risku vēl nedzimušam bērnam,
- viņa nedrīkst lietot Erivedge, ja viņai ir iestājusies grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību;
- viņai jābūt negatīvam veselības aprūpes speciālista veikta grūtniecības testa rezultātam septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas sākšanas ar Erivedge;
- viņai jābūt negatīvam ārstēšanas laikā reizi mēnesī veikta grūtniecības testa rezultātam, pat ja sievietei ir iestājusies amenoreja;
- viņai nedrīkst iestāties grūtniecība Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- viņai jāspēj lietot efektīvas kontracepcijas metodes,
- viņai Erivedge lietošanas laikā jāizmanto divas ieteicamas kontracepcijas metodes (skatīt tālāk 4.6. apakšpunktu, sadaļu „Kontracepcija”), izņemot gadījumus, kad viņa apņemas atturēties no seksuālām attiecībām (atturēties no dzimumdzīves);
- viņai jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam, ja ārstēšanas laikā vai 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas novēro kaut ko no tālāk minētā:
 - ja viņai iestājas grūtniecība vai viņa kāda iemesla dēļ domā, ka viņai ir iestājusies grūtniecība,
 - ja viņai iztrūkst gaidītās menstruācijas,
 - ja viņa pārtrauc pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu, ja vien viņa neapņemas nedzīvot dzimumdzīvi (atturēties no dzimumsakariem),
 - ja viņai ārstēšanas laikā jāmaina pretapaugļošanās līdzeklis,
- viņa nedrīkst barot bērnu ar krūti Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Vīriešiem

Vismodegībs ir konstatējams spermā. Lai izvairītos no iespējamās iedarbības uz augli grūtniecības laikā, vīrietim jāsaprot, ka

- Erivedge rada teratogēnu risku vēl nedzimušam bērnam, ja viņš stājas neaizsargātos dzimumsakaros ar grūtnieci,
- viņam vienmēr jāizmanto ieteicamās kontracepcijas metodes (skatīt tālāk sadaļu „Kontracepcija” un 4.6. apakšpunktu),
- viņam jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam, ja viņa partnerei iestājas grūtniecība laikā, kamēr viņš lieto Erivedge vai divu mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas.

Veselības aprūpes speciālistiem (VAS)

VAS jāizglīto pacienti, lai viņi izprastu un atzītu visus Erivedge grūtniecības novēršanas programmas nosacījumus.

Kontracepcija

RVS

Sievietēm Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto divas no ieteiktajām kontracepcijas metodēm, tostarp viena ļoti efektīva metode un barjermetode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Vīrieši

Vīriešiem Erivedge lietošanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas dzimumattiecību laikā ar partneri sievieti vienmēr jālieto prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams), pat ja ir veikta vazektomija (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Grūtniecības testi

RVS medicīniski kontrolēts grūtniecības tests, kuru veic veselības aprūpes speciālists, jāveic septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas un reizi mēnesī ārstēšanas laikā. Grūtniecības testa minimālam jutīgumam jābūt 25 mSV/ml atkarībā no vietēji pieejamiem testiem. Pacientēm, kurām Erivedge lietošanas laikā rodas amenoreja, ārstēšanas laikā jāturpina vienu reizi mēnesī veikt grūtniecības testus.

Zāļu parakstīšanas un izsniegšanas ierobežojumi RVS

Sākotnējā Erivedge parakstīšana un izsniegšana jāveic septiņu dienu laikā pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas. Erivedge drīkst parakstīt ne vairāk kā uz 28 ārstēšanas dienām; lai turpinātu ārstēšanu, nepieciešama jauna recepte.

Izglītojošais materiāls

Lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem palīdzētu izvairīties no Erivedge iedarbības uz embriju vai augli, reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās izglītojošus materiālus (Erivedge grūtniecības novēršanas programmu), lai uzsvērtu iespējamo risku saistībā ar Erivedge lietošanu.

Ietekme uz attīstību pēc dzimšanas

Dzīvniekiem pierādīts, ka vismodegibs izraisa smagas neatgriezeniskas augošu zobu pārmaiņas (odontoblastu deģenerāciju/nekrozi, ar šķidrumu pildītu cistu veidošanos zoba pulpā, saknes kanāla pārkaulošanos un asiņošanu) un epifizeālās augšanas plātnītes slēgšanos. Šīs atrades liecina par iespējamu neliela auguma un zobu deformāciju risku zīdaiņiem un bērniem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Asins nodošana

Pacienti nedrīkst nodot asinis Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Spermas donori

Erivedge lietošanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīriešiem nav atļauts būt par spermas donoriem.

Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP induktoriem (piemēram, rifampicīnu, karbamazepīnu vai fenitoīnu), jo nevar izslēgt risku, ka samazināsies vismodegiba koncentrācija plazmā un efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC)

Pacientiem ar progresējošu bazālo šūnu karcinomu ir paaugstināts *cuSCC* risks. Ar Erivedge ārstētajiem pacientiem, kuriem ir progresējoša *BCC*, ir aprakstīti *cuSCC* gadījumi. Nav noteikts, vai pastāv saistība starp *cuSCC* un ārstēšanu ar Erivedge. Tādēļ Erivedge lietošanas laikā visi pacienti parastajā veidā jānovēro, un *cuSCC* jāārstē saskaņā ar aprūpes standartiem.

Papildu piesardzība

Pacientiem jānorāda, ka nekādā gadījumā šīs zāles nedrīkst dot citam cilvēkam. Ārstēšanas beigās pacientam visas neizlietotās kapsulas nekavējoties jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām (ja iespējams, atdodot kapsulas savam farmaceitam vai ārstam).

Palīgvielas

Erivedge kapsulas satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, primāru hipolaktāziju vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Viena šo zāļu deva satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija, tātad būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus lietotu zāļu ietekme uz vismodegību

Zāles, kas izmaina pH kuņģa-zarnu trakta (KZT) augšdaļā (piemēram, protonu sūkņa inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi), var izmainīt vismodegība šķīdību un mazināt tā biopieejamību. Taču nav veikts oficiāls klīniskais pētījums, lai novērtētu kuņģa pH izmainošu zāļu ietekmi uz vismodegība sistēmisko iedarbību. Lietojot vienlaikus ar šādām zālēm, vismodegība devas palielināšana visticamāk nekompensēs tā iedarbības zudumu. Lietojot vismodegību vienlaikus ar protonu sūkņa inhibitoru, H₂ receptoru antagonistu vai antacīdu, vismodegība sistēmiskā iedarbība var samazināties un ietekme uz vismodegība efektivitāti nav zināma. Tāda pati iespējamā iedarbība var būt pacientiem, kuriem ir ahlorhidrija.

In vitro pētījumi liecina, ka vismodegibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un zāles metabolizējošo enzīmu CYP2C9 un CYP3A4 izplūdes transportviela. Kad vismodegību lieto kopā ar zālēm, kas inhibē P-gp (piemēram, klaritromicīnu, eritromicīnu, azitromicīnu, verapamilu vai ciklosporīnu), CYP2C9 (amiodaronu, flukonazolu vai mikonazolu) vai CYP3A (boceprevīru, klaritromicīnu, konivaptānu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nelfinavīru, pozakonazolu, ritonavīru, sakvinavīru, telaprevīru, telitromicīnu vai vorikonazolu), var pastiprināties vismodegība sistēmiskā iedarbība un palielināties vismodegība nevēlamo blakusparādību sastopamība. Kad vismodegību lieto kopā ar CYP induktoriem (rifampicīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai asinszāles preparātiem), vismodegība iedarbība var kļūt vājāka (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Vismodegība ietekme uz vienlaikus lietotām zālēm

Kontraceptīvie steroīdi

Ar vēža slimniecēm veikta zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka vienlaicīga vismodegība lietošana neietekmē etinilestradiola un noretindrona sistēmisko iedarbību. Tomēr mijiedarbības pētījums ilga tikai 7 dienas, un nevar izslēgt, ka vismodegibs, ilgstošas lietošanas gadījumā, inducē kontracepcijā izmantoto steroīdu metabolizējošos enzīmus. Indukcija var vājināt kontraceptīvā steroīda sistēmisko iedarbību un mazināt kontraceptīvo efektivitāti.

Ietekme uz specifiskiem enzīmiem un transportvielām

In vitro pētījumu rezultāti norāda, ka vismodegibs var inhibēt krūts vēža rezistences proteīnu (BCRP). Dati par mijiedarbību *in vivo* nav pieejami. Nevar izslēgt, ka vismodegibs var pastiprināt šī proteīna transportēto zāļu, piemēram, rosuvastatīna, topotekāna un sulfasalazīna iedarbību. Vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība, un var būt jāpielāgo deva.

In vitro CYP2C8 bija pret vismodegība inhibīciju jutīgākā CYP izoforma. Tomēr ar vēža slimniekiem veikta zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka vienlaicīga vismodegība un citu zāļu lietošana neietekmē rosiglitazona (CYP2C8 substrāts) sistēmisko iedarbību. Tādēļ var izslēgt vismodegība izraisītu *in vivo* CYP grupas enzīmu inhibīciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes (RVS)

Vismodegība izraisītas embrija-augļa bojāejas vai smagu iedzimtu defektu riska dēļ to nedrīkst lietot grūtniecēm, un grūtniecība nedrīkst arī iestāties ārstēšanas laikā ar Erivedge vai 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Erivedge ir kontrindicēts RVS, kuras neatbilst Erivedge grūtniecības novēršanas programmas kritērijiem.

Rīcība grūtniecības gadījumā vai tad, ja iztrūkst menstruācijas

Ja pacientei iestājas grūtniecība, iztrūkst menstruācijas vai jebkāda iemesla dēļ rodas aizdomas, ka viņai varētu būt iestājusies grūtniecība, viņai nekavējoties jāinformē ārstējošais ārsts. Ārstēšanas laikā ar Erivedge, kamēr nav veikta medicīniska novērtēšana un grūtniecības apstiprināšana, pastāvīgs menstruāciju trūkums jāuzskata par grūtniecības pierādījumu.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietes (RVS)

RVS jāspēj izmantot efektīvi kontracepcijas līdzekļi. Viņām, Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, jāizmanto divas ieteiktās kontracepcijas metodes, ieskaitot vienu ļoti efektīvu metodi un barjermetodi. RVS, kurām ir neregulāras vai izbeigušās menstruācijas, jāievēro visi ieteikumi par efektīvu kontracepciju.

Vīrieši

Vismodegībs ir konstatējams spermā. Lai izvairītos no iespējamās iedarbības uz augli grūtniecības laikā, vīriešiem, Erivedge lietošanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas, dzimumattiecību laikā ar partneri sievieti vienmēr jālieto prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams), pat ja ir veikta vazektomija.

Tālāk minētas ieteiktās augsti efektīvās kontracepcijas metodes:

- hormonāla depo injekcija,
- sterilizēšana, nosienot olvadus,
- vazektomija,
- intrauterīna spirāle (IUS).

Tālāk minēti ieteiktie barjermetožu veidi:

- jebkāds vīrieša prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams),
- diafragma (ar spermicīdu, ja pieejams).

Grūtniecība

Lietojot grūtniecēm, Erivedge var izraisīt embrija-augļa bojāeju vai smagus iedzimtus defektus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pierādīts, ka *Hedgehog* signālcēļa inhibitori (skatīt 5.1. apakšpunktu), piemēram, vismodegībs, ir embriotoksiski un/vai teratogēni vairākām dzīvnieku sugām un var izraisīt smagas anomālijas, to vidū galvaskausa un sejas anomālijas, ķermeņa viduslīnijas un ekstremitāšu defektus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja ar Erivedge ārstētai sievietei iestājas grūtniecība, zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Barošana ar krūti

Daudzums, kādā vismodegībs izdalās mātes pienā, nav zināms. Tā kā tas var izraisīt nopietnus attīstības traucējumus, sievietei nedrīkst barot bērnu ar krūti Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktus).

Fertilitāte

Pētījumi ar mērķi novērtēt Erivedge spēju ietekmēt fertilitāti nav veikti. Taču žurkām un suņiem veikto pētījumu dati liecina, ka ārstēšana ar Erivedge var neatgriezeniski ietekmēt tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Turklāt RVS klīniskos pētījumos ir novērota amenoreja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas ar Erivedge ar RVS jāpārrunā fertilitātes saglabāšanas stratēģijas.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Erivedge neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma īpašību kopsavilkums

Biežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (ZBP), kas radušās $\geq 30\%$ pacientu, bija muskuļu spazmas (74,6%), alopēcija (65,2%), garšas sajūtas pārmaiņas (57,2%), ķermeņa masas samazināšanās (48,6%), nespēks (44,9%) un slikta dūša (34,8%).

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā ZBP uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai (OSG) un absolūtajam sastopamības biežumam.

Biežums definēts šādi:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$)

Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)

Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)

Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)

Ļoti reti ($< 1/10\ 000$)

Katrā sastopamības biežuma grupā ZBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Erivedge drošums ir vērtēts klīniskos pētījumos ar 138 pacientiem, kuriem ārstēta progresējoša bazālo šūnu karcinoma (*advanced basal cell carcinoma; aBCC*), kas ietver gan metastātisku *BCC (mBCC)*, gan lokāli progresējušu *BCC (laBCC)*. Četros atklātos 1. un 2. fāzes klīniskos pētījumos pacientus ārstēja ar vismaz vienu Erivedge monoterapijas devu ≥ 150 mg. Klīniskos pētījumos par 150 mg lielākas devas neradīja augstāku koncentrāciju plazmā un pacientus, kas lietoja par 150 mg lielākas devas, iekļāva analīzē. Kopumā novērotās drošuma īpašības gan pacientiem ar *mBCC*, gan pacientiem ar *laBCC* bija līdzīgas tām, kas aprakstītas tālāk.

1. tabula. ZBP, kas radušās klīniskos pētījumos ar Erivedge ārstētiem pacientiem

MedDRA OSG	Ļoti bieži	Bieži
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis**
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Dehidratācija Hiponatriēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas pārmaiņas Garšas sajūtas zudums	Garšas sajūtas pavājināšanās
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja Aizcietējums Vemšana	Dispepsija Sāpes vēdera augšdaļā Sāpes vēderā
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija Nieze	Izsitumi Madaroze Patoloģiska matu augšana
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas	Artralģija Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes Muskuloskeletālas sāpes krūšu kurvī Mialģija Sāpes sānos Sāpes kaulos un skeleta muskuļos
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja*	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ķermeņa masas samazināšanās Nespēks	Sāpes Astēnija
<p>Visos ziņojumos ir ietvertas jebkādas smaguma pakāpes ZBP, izmantojot Nacionālā Vēža institūta Vispārējos nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijus (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v 3.0, izņemot gadījumus, kur norādīts citādi.</p> <p>*No 138 pacientiem ar progresējošu BCC desmit bija RVS. No šīm sievietēm amenoreju novēroja trīs pacientēm (30 %).</p> <p>MedDRA = Medicīniskā vārdnīca normatīvām darbībām (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)</p> <p>**Ietver vēlamos terminus: paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis.</p>		

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Erivedge ir lietots devā, kas 3,6 reizes pārsniedz ieteikto dienas devu 150 mg. Šajos klīniskajos pētījumos nenovēroja paaugstinātu vismodeģiba koncentrāciju plazmā vai toksicitāti

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XX43

Darbības mehānisms

Vismodeģibs - *Hedgehog* signālceļa inhibitors - ir iekšķīgi lietojama, mazā molekula. *Hedgehog* signālceļā signāli tiek pārvadīti caur nogludinātiem transmembrānu proteīniem (*Smoothened transmembrane protein* - *SMO*), kas ierosina ar gliomu saistīto onkogēnu (*Glioma-Associated Oncogene* - *GLI*) transkripcijas faktoru aktivizāciju un nukleāru lokalizāciju un *Hedgehog* mērķa gēnu indukciju. Daudzi no šiem gēniem ir iesaistīti proliferācijas, izdzīvošanas un diferenciacijas procesā. Vismodeģibs piesaistās pie *SMO* proteīna un inhibē to, tādējādi bloķējot *Hedgehog* signālu pārvadi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pivotālais pētījums ERIVANCE BCC (SHH4476g) bija starptautisks, viena zara, daudzcentru, divu grupu pētījums. Metastātisku *BCC* definēja kā *BCC*, kas izplatījies ārpus ādas uz citām ķermeņa daļām, tādām kā limfmezgliem, plaušām, kauliem un/vai iekšējiem orgāniem. Pacietiem ar *laBCC* bija ādas bojājumi, kurus nevarēja ārstēt ķirurģiski (neoperējami, daudzkreiz recidivējoši, kad ārstējoša rezekcija nav iespējama vai kad operācija izraisītu nozīmīgu deformāciju vai saslimtību) un kuriem staru terapija bija neveiksmīga, kontrindicēta vai nepiemērota. Pirms iekļaušanas pētījumā *BCC* diagnozi apstiprināja histoloģiski. Dalībai pētījumā bija piemēroti pacienti ar Gorlina (*Gorlin*) sindromu, kuriem bija vismaz viens *aBCC* bojājums un kas atbilda iekļaušanas kritērijiem. Pacientus ārstēja ar iekšķīgi lietojamām Erivedge 150 mg dienas devām.

Vidējais vecums populācijai, kurā vērtēja efektivitāti, bija 62 gadi (46 % bija vismaz 65 gadus veci), 61 % bija vīrieši un 100 % bija baltās rases pārstāvji. *mBCC* grupā 97 % pacientu iepriekš bija veikta ārstēšana, tostarp operācija (97 %), staru terapija (58 %) un sistēmiska terapija (30 %). *LaBCC* grupā (n = 63) 94 % pacientu iepriekš bija veikta ārstēšana, tostarp operācija (89 %), staru terapija (27 %) un sistēmiska/lokāla terapija (11 %). Vidējais ārstēšanas ilgums bija 12,9 mēneši (no 0,7 līdz 36,6 mēnešiem).

Primārais mērķa kritērijs bija objektīvas atbildreakcijas sastopamība (*objective response rate* - *ORR*) pēc neatkarīgas iestādes vērtējuma, kā apkopots 2. tabulā. Objektīva atbildes reakcija bija definēta kā pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, kas noteikta divas reizes pēc kārtas ar vismaz četras nedēļas ilgu starplaiku. *mBCC* grupā audzēja atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST*) 1.0 versiju. *LaBCC* grupā audzēju atbildes reakciju vērtēja, pamatojoties uz ārēja audzēja un čūlas vizuālu novērtējumu, audzēja attēldiagnostiku (kad tas piemērojams) un audzēja biopsiju. *LaBCC* grupā uzskatīja, ka pacientam ir atbildes reakcija, ja bija izpildīts vismaz viens no šiem kritērijiem un pacientam nebija vērojama slimības progresēšana: (1) bojājuma izmēra samazinājums par $\geq 30\%$ [garāko diametru summa (*sum of the longest diameter; SLD*)], salīdzinot ar sākotnējo mērķa bojājumu radiogrāfisku vērtējumu; (2) *SLD* samazinājums par $\geq 30\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vērtējot ārēji redzamo mērķa bojājumu izmēru; (3) pilnīga čūlu izzušana visos mērķa bojājumos. Galvenie dati ir apkopoti 2. tabulā.

2. tabula. SHH4476g pētījumā iegūtie rezultāti, kas raksturo Erivedge efektivitāti (21 mēnesi ilga novērošana pēc pēdējā pacienta iekļaušanas) – attiecībā uz efektivitāti vērtējamie pacienti†**

	Neatkarīgas iestādes vērtējums		Pētnieka vērtējums	
	<i>mBCC</i> (n = 33)	<i>laBCC**</i> (n = 63)	<i>mBCC</i> (n = 33)	<i>laBCC**</i> (n = 63)
Reaģējošie pacienti	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Kopējā atbildreakcija 95 % TI	(19,2 %, 51,8 %)	(30,5 %, 56,0 %)	(30,8 %, 66,2 %)	(47,2 %, 71,7 %)
Pilnīga atbildreakcija	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Daļēja atbildreakcija	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabila slimība	20	22	14	15
Progresējoša slimība‡	1	8	2	6
Atbildreakcijas vidējais ilgums (mēneši)	7,6	9,5	14,7	20,3 [#]
(95 % TI)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)	(5,5, NA)	(7,4, NA)
Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (mēneši)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95 % TI)	(7,4,11,1)	(7,4, 14,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, NA)
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši)			30,9 [#]	NA
(95 % TI)			(18,1, NA) [#]	(NA, NA)
Viena gada dzīvildzes sastopamība (95 % TI)			78,0 % (63,6, 92,4)	93,1 % (86,6, 99,6)

NA – nav aprēķināms

*Attiecībā uz efektivitāti vērtējamo pacientu populācija definēta kā visi iekļautie jebkādu Erivedge daudzumu saņēmušie pacienti, kuriem neatkarīga patologa veikta interpretācijas rezultāti vai pirmo biopsijas paraugu parametri atbilda *BCC*.

†Dati par vienu *mBCC* slimnieku un četriem *laBCC* slimniekiem iegūtie dati nebija vērtējami vai trūka.

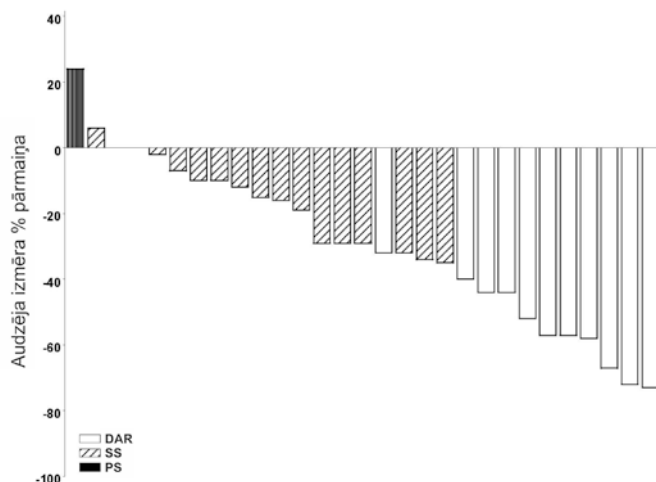
‡*laBCC* grupā slimības progresēšana definēta kā atbilstība jebkuram no šādiem kritērijiem: 1) mazāko mērķa bojājumu garāko dimensiju summas (*SLD*) palielināšanās par ≥ 20 % (noteikta radiogrāfiski vai pēc ārēji redzamiem izmēriem); 2) jaunas mērķa bojājumu čūlas, kas bez dzīšanas pazīmēm saglabājas vismaz divas nedēļas; 3) jauni radiogrāfiski vai fizisko izmeklējumu laikā atklāti bojājumi; 4) nemērķa bojājumu progresēšana saskaņā ar *RECIST*.

[#]Aprēķināta pēc 27 mēnešus ilgas novērošanas pēc pēdējā pacienta iekļaušanas.

**54 % *laBCC* slimnieču pēc 24 nedēļām nebija histopatoloģisku *BCC* pazīmju.

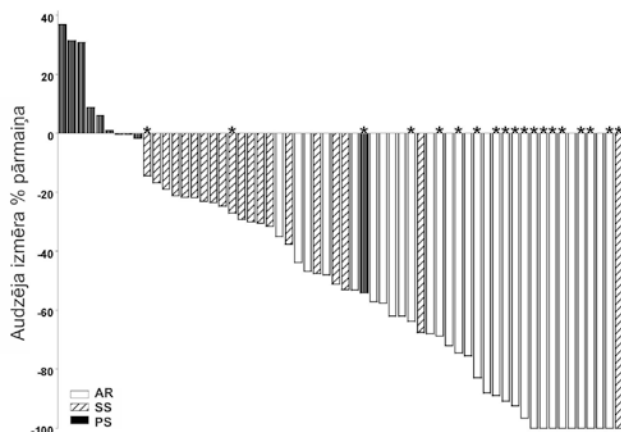
Kā parādīts diagrammās 1. un 2. attēlā, kas atspoguļo maksimālo mērķa bojājuma(-u) izmēra samazinājumu katram pacientam, lielākajai daļai pacientu abās grupās konstatēja audzēja izmēra samazināšanos pēc *IRF* vērtējuma.

1. attēls. SHH4476g metastātiskas BCC grupa



Piezīme: audzēja izmērs ir noteikts pēc mērķa bojājumu garāko izmēru summas. PS = progresējoša slimība, SS = stabila slimība, DAR = daļēja atbildes reakcija. Trim pacientiem labākā procentuālā audzēja izmēra pārmaiņa bija 0; tie attēlā ir parādīti ar minimālām pozitīvām joslām. Četri pacienti šajā attēlā nav iekļauti: trīs pacientiem ar stabilu slimību bija novērtēti tikai ne-mērķa bojājumi un vienu pacientu nebija iespējams novērtēt.

2. attēls. SHH4476g lokāli progresējošas BCC grupa



Piezīme: audzēja izmērs ir noteikts pēc mērķa bojājumu garāko izmēru summas. PS = progresējoša slimība, SS = stabila slimība, AR = atbildes reakcija, * = pilnīga čūlas(-u) izzušana. Atbildes reakcijas novērtējumu bakstīja uz saliktu iepriekš definētu kritēriju. Četriem pacientiem nebija veikti bojājuma mērījumi un tie netika iekļauti diagrammā.

Laiks līdz maksimālajam audzēja samazinājumam

Pacienti ar *laBCC* un *mBCC*, kurām panāca audzēja samazināšanos, vidējais laiks līdz maksimālajam audzēja samazinājumam bija attiecīgi 5,6 un 5,5 mēneši (pamatojoties uz neatkarīgas iestādes vērtējumu). Saskaņā ar pētnieka vērtējumu pacientēm ar *laBCC* un *mBCC* vidējais laiks līdz maksimālajam audzēja samazinājumam bija attiecīgi 6,7 un 5,5 mēneši.

Sirds elektrofizioloģija

Visaptverošā QTc pētījumā ar 60 veselām personām Erivedge terapeitiskās devas neietekmēja QTc intervālu.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar Erivedge visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās bazālo šūnu karcinomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Erivedge ir augsti caurlaidīgs savienojums ar vāju šķīdību ūdenī (BCS 2. grupa). Erivedge vienreizējas devas vidējā (CV %) absolūtā biopieejamība ir 31,8 (14,5) %. Uzsūkšanās ir piesātināma, par ko liecina devai proporcionālas iedarbības palielināšanās neesamība pēc vienreizējas Erivedge 270 mg un 540 mg devas lietošanas. Klīniski nozīmīgos apstākļos (līdzsvara stāvoklī) uzturs neietekmē vismodegiba FK. Tādēļ Erivedge drīkst lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Vismodegiba izkļiedes tilpums ir neliels, robežās no 16,4 līdz 26,6 l. *In vitro* vismodegiba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir izteikta (97 %). Vismodegibs saistās gan ar cilvēka seruma albumīnu, gan alfa-1 skābo glikoproteīnu (*alpha-1-acid glycoprotein*; AAG). *In vitro* saistīšanās ar AAG klīniski nozīmīgās koncentrācijās ir piesātināma. *Ex vivo* saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām cilvēkiem ir > 99 %. Vismodegiba koncentrācija spēcīgi korelē ar AAG līmeni, kas liecina par paralēlām AAG un kopējā vismodegiba daudzuma svārstībām laika gaitā un par pastāvīgi zemu nesaistītā vismodegiba līmeni.

Biotransformācija

Vismodegiba eliminācija notiek lēnām, īstenojoties pamatsavienojuma metabolismam un izvadīšanai. Vismodegibs ir atrodams galvenokārt plazmā, tā koncentrācija veido vairāk nekā 98 % no kopējā cirkulējošā daudzuma (ieskaitot saistītos metabolītus). Vismodegiba metabolisma ceļš cilvēkiem ietver oksidāciju, glikuronidāciju un retāk piridīna gredzena šķelšanu. Divus nozīmīgākos oksidatīvos metabolītus, kas konstatēti izkārnījumos, *in vitro* veido rekombinantie CYP2C9 un CYP3A4/5 enzīmi. Tādēļ šie var būt galvenie ar vielas elimināciju saistītie enzīmi.

Eliminācija

Pēc radioloģiski iezīmētu zāļu devas perorālas lietošanas vismodegibs uzsūcas un tiek lēnām izvadīts, notiekot pamatzāļu metabolismam un ekskrecijai, lielākā daļa no tā tiek konstatēta izkārnījumos (82 % lietotās devas), 4,4 % lietotās devas konstatē urīnā. Vismodegiba un ar to saistīto metabolītu eliminācija notiek galvenokārt caur aknām.

Pēc ilgstošas lietošanas vienu reizi dienā vismodegiba farmakokinētika ir nelineāra, jo uzsūkšanās un saistīšanās ar proteīniem ir piesātināma. Pēc vienas perorālas devas lietošanas vismodegiba terminālais eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 dienas. Aprēķināts, ka stabilas koncentrācijas apstākļos pēc nepārtrauktas vismodegiba lietošanas katru dienu tā šķietamais eliminācijas pusperiods ir četras dienas. Lietojot nepārtraukti, vismodegiba kopējā koncentrācija plazmā uzkrājas trīskārši.

Vismodegibs *in vitro* inhibē UGT2B7, un nevar izslēgt, ka šāda inhibīcija *in vivo* ir iespējama zarnu traktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Dati par gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežoti. *aBCC* klīniskos pētījumos aptuveni 40 % pacientu bija geriatriskā vecuma (≥ 65 gadus veci). Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz vismodegiba līdzsvara koncentrāciju.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā izmantoja kombinētus datus par 121 vīrieti un 104 sievietēm, dzimums, domājams, neietekmē vismodegiba farmakokinētiku.

Rase

Dati par pacientiem, kas nepieder baltajai rasei, ir ierobežoti. Tā kā personas, kas nepiederēja baltajai rasei, veidoja tikai < 3 % no kopējās populācijas (seši melnās rases pārstāvji, 219 baltās rases pārstāvji), rase netika vērtēta kā kovariante populācijas farmakokinētikas analizē.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pašlaik nav pietiekami datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem. Tādēļ nevar izslēgt smagu nieru darbības traucējumu radītu ietekmi. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi apvienotiem datiem, kas iegūti no pieciem klīniskiem pētījumiem, konstatēja, ka nieru darbība (kreatinīna klīrenss) neietekmē vismodegiba farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tādēļ, ņemot vērā, ka vismodegibs tikai nelielā apmērā izdalās ar urīnu, nav paredzams, ka viegli līdz vidēji smagi nieru darbības traucējumi radīs kādu ietekmi.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ierobežots daudzums datu liecina, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem vismodegiba iedarbība būtiski nepastiprinās. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus.

Pediātriskā populācija

Nav pietiekami datu par farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Erivedge preklīniskās drošuma īpašības vērtēja pelēm, žurkām un suņiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

Kopumā Erivedge panesamību atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām un suņiem ierobežoja nespecifiskas toksicitātes izpausmes, to vidū samazināts ķermeņa masas pieaugums un uztura patēriņš. Papildu atrades pie klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa ietver izkārnījumu pārmaiņas; skeleta muskuļu raustīšanos vai trīci; alopēciju; pietūkumu; folikulāru hiperkeratozi un ķepas spilventiņu iekaisumu, kā arī palielinātu ZBL un ABL holesterīna līmeni. Dažiem suņiem pie klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa novēroja samazinātu hematokrītu vai trombocītu skaitu, taču nebija pierādījumu par primāru ietekmi uz kaulu smadzenēm skartajiem dzīvniekiem.

Kancerogenitāte

Neklīniski pētījumi, kas paredzēti vismodegiba kancerogenitātes novērtēšanai, nav veikti. Taču 26 nedēļas ilgā toksicitātes pētījumā žurkām novēroja pilomatrikomu (labdabīgu ādas jaunveidojumu). Erivedge klīniskos pētījumos par pilomatrikomu nav ziņots un šīs atrades nozīme cilvēkiem tādēļ nav skaidra.

Mutagenitāte

In vitro testos (reversās baktēriju mutaģenēzes [Eimsa] un cilvēka limfocītu hromosomu aberāciju testā) vai *in vivo* žurku kaulu smadzeņu kodoliņu testā genotoksicitāti nekonstatēja.

Fertilitāte

Neklīniski pētījumi ar mērķi novērtēt Erivedge spēju ietekmēt fertilitāti nav veikti. Taču žurkām un suņiem veikto pētījumu dati liecina, ka ārstēšana ar Erivedge var neatgriezeniski ietekmēt tēviņu un mātīšu fertilitāti. Dzimumšūnu deģenerāciju un hipospermiju novēroja četras nedēļas ilgā toksicitātes pētījumā ar suņiem, bet ne ilgākos pētījumos ar vecākiem suņiem. Nepierādīja, ka samazinātais dzelteno ķermeņu skaits olnīcās un samazinātais vidējais procentuālais kustīgu spermatozoīdu daudzums 26 nedēļas ilgā toksicitātes pētījumā žurkām izzustu astoņas nedēļas ilgā atlabšanas perioda beigās.

Teratogenitāte

Embriofetālās attīstības pētījumā, kurā grūsnām žurkām vismodegibu lietoja katru dienu organoģenēzes laikā, tas šķērsoja placentu un bija ļoti toksisks auglim. Lietojot devu, kas atbilst 20 %

no parastā iedarbības apjoma cilvēkam līdzsvara koncentrācijā, mātišu augļiem novēroja anomālijas, to vidū kraniofaciālas anomālijas, atvērtu vēdera dobumu un iztrūkstošus un/vai saplūdušus pirkstus, lietojot lielākas devas embriju mirstība bija 100 %.

Attīstība pēc dzimšanas

Pētījumi ar mērķi novērtēt vismodegiba spēju ietekmēt attīstību pēc dzimšanas nav veikti. Taču neatgriezeniski augušo zobu defekti un priekšlaicīga augšstilba kaulu epifizeālo plātnīšu slēgšanās, kas novērota toksicitātes pētījumos žurkām, pie klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa rada risku postnatālās attīstības laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrijs laurilsulfāts
Povidons
Nātrijs cietes glikolāts (A tips)
Talks
Magnija stearāts

Kapsulas apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Želatīns

Apdrukas tinte

Šellakas glazūra
Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar bērniem neatveramu, skrūvējamu vāciņu, kas satur 28 cietās kapsulas. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Ārstēšanas beigās pacientam visas neizlietotās zāles nekavējoties jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām (ja iespējams, atdotot kapsulas farmaceitam vai ārstam).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/848/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.