

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erivedge 150 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg висмодегиб (vismodegib).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 71,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула).

Розово непрозрачно тяло с означение „150 mg“ и сиво непрозрачно капаче с означение „VISMO“ с черно мастило. Размерът на капсулата е „Размер 1“ (големина 19,0 x 6,6 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Erivedge е показан за лечение на възрастни пациенти с:

- симптоматичен метастазирал базалноклетъчен карцином
- локално авансирал базалноклетъчен карцином, неподходящ за операция или лъчетерапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Erivedge трябва да се предписва само от или под наблюдението на лекар специалист с опит в лечението на одобреното показание.

Дозировка

Препоръчителната доза е една капсула от 150 mg веднъж дневно.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, пациентите трябва да се инструктират да не вземат пропуснатата доза, а да продължат със следващата планирана доза.

Продължителност на лечението

По време на клиничните проучвания лечението с Erivedge е продължило до прогресия на заболяването или до поява на неприемлива токсичност. Допуска се прекъсване на лечението до 4 седмици, въз основа на индивидуалната поносимост.

Ползата от продължителното лечение трябва да се проследява редовно при оптималната продължителност на лечение, която е индивидуално определена за всеки пациент.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти $\geq$ 65-годишна възраст (вж. точка 5.2). От

общо 138 пациенти в 4 клинични проучвания на Erivedge при авансирал базалноклетъчен карцином, приблизително 40% от пациентите са били на възраст ≥ 65 години и не са наблюдавани разлики в безопасността и ефикасността между тях и по-младите пациенти.

Бъбречно увреждане

Лека и умерена степен на бъбречно увреждане не се очаква да окажат влияние върху елиминирането на висмодегиб и не е необходимо коригиране на дозата. Има много ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане трябва внимателно да се проследяват за нежелани реакции.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане, определена според критериите за чернодробно увреждане на работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG) (вж. точка 5.2):

- лека степен: общ билирубин (TB) $\leq$ горна граница на нормата (ULN), аспартат аминотрансфераза (AST) $>$ ULN или $ULN < TB \leq 1,5 \times ULN$, всяка стойност на AST
- умерена степен: $1,5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, всяка стойност на AST
- тежка степен: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, всяка стойност на AST

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Erivedge при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3) този лекарствен продукт не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

Начин на приложение

Erivedge е за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода, със или без храна (вж. точка 5.2). Капсулите не трябва да се отварят, за да се избегне неволната експозиция на пациентите и медицинските специалисти.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Жени, които са бременни или кърмят (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Жени с детероден потенциал, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Едновременно приложение на жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти

Erivedge може да предизвика ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 4.6). Доказано е, че инхибиторите на пътя Hedgehog (вж. точка 5.1), като напр. висмодегиб, са ембриотоксични и/или тератогенни при множество животински видове и могат да предизвикат тежки малформации, включително лицево-черепни аномалии, дефекти по срединната линия и дефекти на крайниците (вж. точка 5.3). Erivedge не трябва да се използва по време на бременност (вж. точка 4.3).

Критерии за жена с детероден потенциал (ЖДРП)

ЖДРП в Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge се определя като:

- полово зряла жена, която
 - е имала менструация по което и да е време през предходните 12 последователни месеца,
 - не е била подложена на хистеректомия или билатерална оофоректомия, или която няма медицински потвърдена трайна преждевременна яйчникова недостатъчност,
 - няма генотип ХУ, синдром на Turner или агенезия на матката,
 - е получила аменорея след противоракова терапия, включително лечение с Erivedge.

Съвети

За ЖДРП

Erivedge е противопоказан при ЖДРП, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge.

ЖДРП трябва да знае, че:

- Erivedge излага плода на тератогенен риск,
- тя не трябва да приема Erivedge, ако е бременна или планира да забременее,
- тя трябва да има отрицателен тест за бременност, направен от лекар до 7 дни преди започване на лечение с Erivedge,
- тя трябва да има отрицателен тест за бременност всеки месец по време на лечението, дори ако е получила аменорея,
- тя не трябва да забременява, докато приема Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза,
- тя трябва да бъде в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки,
- тя трябва да използва 2 метода на препоръчителна контрацепция (вж. точка „Контрацепция“ по-долу и точка 4.6), докато приема Erivedge, освен ако не се задължи да няма полово сношение (въздържание),
- тя трябва да съобщи на своя медицински специалист, ако нещо от следните настъпи по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза:
 - ако забременее или поради някаква причина смята, че може да е бременна,
 - при липса на очаквана менструация,
 - ако спре използването на контрацепция, освен ако не се задължи да няма полово сношение (въздържание),
 - ако трябва да промени контрацепцията по време на лечението,
- тя не трябва да кърми, докато приема Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза.

За мъже

Висмодегиб се намира в спермата. За да се избегне потенциална експозиция на фетуса по време на бременност, пациентът от мъжки пол трябва да знае, че:

- Erivedge излага на тератогенен риск плода, ако той има сексуални отношения с бременна жена без използване на предпазни средства,
- той трябва винаги да използва препоръчителната контрацепция (вж. точка „Контрацепция“ по-долу и точка 4.6),
- той трябва да уведоми лекаря си, ако неговата партньорка забременее, докато той приема Erivedge или в продължение на 2 месеца след последната доза.

За медицинските специалисти (МС)

МС трябва да обучат пациентите си така, че те да знаят и да приемат всички условия на Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge.

Контрацепция

ЖДРП

Пациентките с детероден потенциал трябва да използват два метода на препоръчителна контрацепция, включващи един високо ефективен метод и един бариерен метод, по време на терапия с Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Мъже

Дори и след вазектомия, когато имат сексуален контакт с жена, пациентите от мъжки пол трябва винаги да използват презерватив (по възможност със спермицид), докато приемат Erivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза (вж. точка 4.6).

Тестове за бременност

При ЖДРП трябва да се извършва тест за бременност под медицинско наблюдение от медицински специалист до 7 дни преди започване на лечението и всеки месец по време на лечението. Тестовите за бременност трябва да имат минимална чувствителност 25 mIU/ml според локално наличните. Пациентките, които са с аменорея по време на лечение с Erivedge, трябва да продължат да се изследват за бременност всеки месец, докато са на лечение.

Ограничения за предписване и отпускане при ЖДРП

Първоначалното предписване и отпускане на Erivedge трябва да стане в рамките най-много на 7 дни от отрицателния тест за бременност (денят, в който е направен тестът за бременност = ден 1). Предписването на Erivedge трябва да се ограничи до 28 дни на лечение и за продължаване на лечението е необходима нова рецепта.

Обучителен материал

За да се подпомогнат медицинските специалисти и пациентите да избегнат ембрионална и фетална експозиция на Erivedge, притежателят на разрешението за употреба ще осигури обучителни материали (Програма за превенция на бременност при лечение с Erivedge), за да се засили вниманието за потенциалните рискове, свързани с употребата на Erivedge.

Ефекти върху постнаталното развитие

При педиатрични пациенти с експозиция на Erivedge се съобщават случаи на преждевременна фузия на епифизите и преждевременен пубертет. Поради продължителния елиминационен полуживот на лекарството тези събития може да настъпят или прогресират след спиране приема на лекарството. При животински видове е доказано, че висмодегиб предизвиква тежки необратими промени в растящите зъби (дегенерация/некроза на одонтобластите, образуване на изпълнени с течност кисти в зъбната пулпа, осификация на кореновия канал и кръвоизлив) и затваряне на епифизните растежни плочки. Находките за преждевременна фузия на епифизите показват потенциален риск за нисък ръст и деформации на зъбите при кърмачета и деца (вж. точка 5.3).

Даряване на кръв

Пациентите не трябва да даряват кръв, докато приемат Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза.

Донорство на сперма

Пациентите от мъжки пол не трябва да стават донори на сперма, докато приемат Erivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза.

Взаимодействия

Едновременното лечение със силни индуктори на CYP (напр. рифампицин, карбамазепин или фенитоин) трябва да се избягва, тъй като не може да се изключи риск за намалени плазмени концентрации и намалена ефикасност на висмодегиб (вж. също точка 4.5).

Тежки кожни нежелани реакции

По време на постмаркетинговата употреба се съобщават тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включващи синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи (вж. точка 4.8). Ако пациентът развие някоя от тези реакции при употреба на висмодегиб, лечението с висмодегиб никога не трябва да се подновява при този пациент.

Помощни вещества

Капсулите Erivedge съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на съпътстващи лекарствени продукти върху висмодегиб

Не се очакват клинично значими фармакокинетични (ФК) взаимодействия между висмодегиб и лекарства, повишаващи рН. Резултатите от едно клинично проучване показват понижаване с 33% на лекарствените концентрации на несвързан висмодегиб след 7-дневно едновременно лечение с 20 mg рабепразол (инхибитор на протонната помпа), прилаган 2 часа преди всяко приложение на висмодегиб. Това взаимодействие не се очаква да е от клинично значение.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и CYP450 инхибитори. Резултатите от едно клинично проучване показват повишаване с 57% на на лекарствените концентрации на несвързан висмодегиб на 7-ия ден след едновременно лечение с 400 mg флуконазол (умерен CYP2C9 инхибитор) дневно, но това взаимодействие не се очаква да е от клинично значение. Итраконазол (силен CYP3A4 инхибитор) 200 mg дневно не оказва влияние върху AUC_{0-24h} на висмодегиб след 7-дневно едновременно лечение при здрави доброволци.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и инхибитори на P-gp. Резултатите от едно клинично проучване не показват клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между висмодегиб и итраконазол (силен инхибитор на P-гликопротеина) при здрави доброволци.

Когато висмодегиб се прилага едновременно с индуктори на CYP (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион), експозицията на висмодегиб може да бъде намалена (вж. точки 4.3 и 4.4).

Ефекти на висмодегиб върху съпътстващи лекарствени продукти

Контрацептивни стероиди

Резултатите от проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство, проведено при пациенти с рак, показват, че системната експозиция на етинилестрадиол и норетиндрон не се променя, когато се прилагат едновременно с висмодегиб. Проучването за взаимодействията обаче е с продължителност само 7 дни и не може да се изключи, че при продължително приложение висмодегиб е индуктор на ензимите, които метаболизират контрацептивните стероиди. Индуцирането може да доведе до намаляване на системната експозиция на контрацептивните стероиди и по този начин да намали контрацептивната ефикасност.

Ефекти върху конкретни ензими и транспортери

In vitro проучванията показват, че висмодегиб има потенциал да действа като инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP). Липсват *in vivo* данни за взаимодействия. Не може да се изключи, че висмодегиб може да доведе до повишена експозиция на лекарствени продукти, които се транспортират от този протеин, като розувастатин, топотекан и сулфасалазин. Едновременното приложение трябва да се извършва с повишено внимание и може да се наложи коригиране на дозата.

Не се очакват клинично значими ФК взаимодействия между висмодегиб и субстрати на CYP450. *In vitro* CYP2C8 е най-чувствителната CYP изоформа на инхибиране от висмодегиб. Обаче резултатите от проучване за взаимодействия лекарство-лекарство, проведено при пациенти с рак, показват, че системната експозиция на розиглитазон (субстрат на CYP2C8) не се променя, когато се прилага едновременно с висмодегиб. Така че може да бъде изключено инхибиране *in vivo* на CYP ензимите от висмодегиб.

In vitro висмодегиб е инхибитор на OATP1B1. Не може да се изключи, че висмодегиб може да увеличи експозицията на субстратите на OATP1B1, напр. бозентан, езетимиб, глибенкламид, репаглинид, валсартан и статините. По-специално трябва да се внимава, ако висмодегиб се прилага в комбинация с някой статин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал (ЖДРП)

Поради риска от ембриофетална смърт или тежки вродени дефекти, причинени от висмодегиб, жените, приемащи Erivedge, не трябва да са бременни или да забременяват по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точки 4.3 и 4.4). Erivedge е противопоказан при ЖДРП, които не спазват Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge.

В случай на бременност или пропуснат менструален цикъл

Ако пациентката забременее, пропусне менструален цикъл или поради някаква причина подозира, че може да е бременна, тя трябва да уведоми незабавно лекуващия си лекар. Трайната липса на менструация по време на лечението с Erivedge трябва да се приеме за бременност до извършването на медицински преглед и потвърждение.

Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал (ЖДРП)

ЖДРП трябва да бъде в състояние да спазва ефективни контрацептивни мерки. Тя трябва да използва два метода на препоръчителна контрацепция, включващи един високо ефективен метод и един бариерен метод, по време на терапия с Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза. ЖДРП, чиято менструация е нередовна или е спряла, трябва да спазва всички съвети за ефективна контрацепция.

Мъже

Висмодегиб се намира в спермата. За да се избегне евентуална експозиция на фетуса по време на бременност, когато имат сексуален контакт с жена, дори и след вазектомия, мъжете трябва винаги да използват презерватив (по възможност със спермицид), докато приемат Erivedge и в продължение на 2 месеца след последната доза.

Препоръчват се следните вискоефективни методи:

- Хормонална депо инжекция,
- Тубарна стерилизация,
- Вазектомия,
- Вътрематочно устройство (ВМУ).

Препоръчват се следните форми на бариерни методи:

- Всякакъв мъжки презерватив (по възможност със спермицид),

- Диафрагма (по възможност със спермицид).

Бременност

Erivedge може да предизвика ембрио-фетална смърт или тежки вродени дефекти, когато се прилага на бременни жени (вж. точка 4.4). Доказано е, че инхибиторите на пътя Hedgehog (вж. точка 5.1), като напр. висмодегиб, са ембриотоксични и/или тератогенни при множество животински видове и могат да предизвикат тежки малформации, включително лицево-черепни аномалии, дефекти по срединната линия и дефекти на крайниците (вж. точка 5.3). В случай на бременност при жена, лекувана с Erivedge, лечението трябва да се прекрати незабавно.

Кърмене

Степента на екскреция на висмодегиб в кърмата не е известна. Поради неговия потенциал да причинява сериозни дефекти в развитието, жените не трябва да кърмят, докато приемат Erivedge и в продължение на 24 месеца след последната доза (вж. точки 4.3 и 5.3).

Фертилитет

Женският фертилитет може да се компрометира при лечение с Erivedge (вж. точка 5.3). Обратимостта на увреждането на фертилитета е неизвестна. Освен това по време на клиничните проучвания е наблюдавана аменорея при ЖДРП (вж. точка 4.8). Стратегиите за запазване на фертилитета трябва да се обсъдят с ЖДРП преди започване на лечение с Erivedge.

Не се очаква увреждане на фертилитета при мъже (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Erivedge не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР), възникващи при $\geq 30\%$ от пациентите, са мускулни спазми (74,6%), алоpecia (65,9%), дизгеузия (58,7%), намаление на теглото (50,0%), умора (47,1%), гадене (34,8%) и диария (33,3%).

Списък в табличен вид на нежеланите реакции

НЛР са представени в таблица 1 по-долу по системо-органен клас (СОК) и по абсолютна честота.

Честотата се определя като:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Безопасността на Erivedge е оценявана в клинични проучвания със 138 пациенти, лекувани за авансирал базалноклетъчен карцином (аБКК), който включва както метастазирал БКК(мБКК), така и локално авансирал БКК (лаБКК). В четири открити клинични проучвания фаза 1 и 2, пациентите са лекувани с най-малко една доза Erivedge като монотерапия с дози ≥ 150 mg. Дози >150 mg не водят до по-високи плазмени концентрации в клиничните проучвания и в анализа са включени пациенти с дози >150 mg. Допълнително в проучване след получено разрешение за употреба е изследвана безопасността, като са включени 1 215 пациенти с аБКК, подходящи за оценка на безопасността и лекувани със 150 mg. По принцип наблюдаваният профил на

безопасност е подобен при пациенти както с мБКК, така и с лаБКК и между проучванията, както е описано по-долу.

Таблица 1 НЛР, възникващи при пациенти, лекувани с Erivedge

СОК по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система			преждевременен пубертет****
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	дехидратация	
Нарушения на нервната система	дизгеузия агеузия	хипогеузия	
Стомашно-чревни нарушения	гадене диария запек повръщане диспепсия	болка в горните отдели на корема коремна болка	
Хепатобилиарни нарушения		повишени чернодробни ензими**	лекарство- индуцирано увреждане на черния дроб*****
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	алопеция сърбеж обрив	мадароза абнормно окосмяване	синдром на Stevens- Johnson (SJS)/ токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)*****
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулни спазми артралгия болка в крайниците	болка в гърба мускулно-скелетна гърдна болка миалгия болка в хълбока мускулно-скелетна болка повишена креатин фосфокиназа в кръвта***	преждевременна фузия на епифизите****
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	аменорея*		

СОК по MedDRA	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	намаляване на теглото умора болка	астения	

Всички съобщения се основават на НЛР от всички степени като са използвани Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events) в. 3.0 на Националния институт по рака, с изключение на отбелязаните случаи.

* От 138 пациенти с авансирал БКК, 10 са ЖДРП. При тези жени аменорея е наблюдавана при 3 пациентки (30%).

MedDRA = Медицински речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

** Включва предпочитани термини: отклонения в чернодробните функционални показатели, повишен билирубин в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза, повишени чернодробни ензими.

*** Наблюдавано при пациенти по време на проучване след получено разрешение за употреба с 1 215 пациенти, подходящи за оценка на безопасността.

**** Съобщават се отделни случаи при пациенти с медулобластом, при постмаркетинговата употреба (вж. точка 4.4).

***** Съобщават се случаи на лекарство-индуцирано увреждане на черния дроб при пациенти, по време на постмаркетинговата употреба.

***** Съобщават се случаи на SCAR (включително SJS/TEN, DRESS и AGEP) при пациенти по време на постмаркетинговата употреба.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Erivedge е прилаган в дози 3,6 пъти по-високи от препоръчителната дневна доза от 150 mg. По време на тези клинични проучвания не е наблюдавано повишаване на плазмените нива на висмодегид или токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства
АТС код: L01XJ01.

Механизъм на действие

Висмодегид е перорален нискомолекулен инхибитор на пътя Hedgehog. Сигнализацията по пътя Hedgehog чрез 7-трансмембранный протеин [Smoothened transmembrane protein (SMO)] води до активиране и локализация в ядрото на транскрипционни фактори на глиом-свързания онкоген (GLI) и индукция на Hedgehog прицелни гени. Много от тези гени участват в пролиферацията, преживяемостта и диференциацията. Висмодегид се свързва и инхибира SMO протеина, като по този начин блокира сигналната Hedgehog трансдукция.

Клинична ефикасност и безопасност

Основното клинично изпитване ERIVANCE BCC (SHH4476g) е международно, многоцентрово, 2-кохортно клинично изпитване с една група. Метастазиращият БКК се определя като БКК, разпространен извън кожата в други части на тялото, включително лимфните възли, белите дробове, костите и/или вътрешните органи. Пациентите с лаБКК имат кожни лезии,

неподходящи за операция (иноперабилни, с множество рецидиви, където радикалната резекция се счита за малко вероятна, или болни, при които операцията би довела до значителна деформация или заболяемост) и при които лъчетерапията е неуспешна, противопоказана или неподходяща. Преди включването в клиничното изпитване, диагнозата БКК е потвърдена хистологично. Пациенти със синдром на Gorlin, които са имали най-малко една аБКК лезия и са отговаряли на критериите за включване, са считани за подходящи за участие в клиничното изпитване. Пациентите са лекувани с перорални дневни дози от 150 mg Erivedge.

Медианата на възрастта на популацията, подходяща за оценка на ефикасността, е 62 години (46% са най-малко на възраст 65 години), 61% мъже и 100% от бялата раса. В кохортата с мБКК 97% от пациентите са били подложени на терапия, включваща операция (97%), лъчетерапия (58%) и системно лечение (30%). В кохортата с лаБКК (n = 63) 94% от пациентите са имали предшестваща терапия, включваща операция (89%), лъчетерапия (27%) и системно/локално лечение (11%). Медианата на продължителността на лечение е 12,9 месеца (граница от 0,7 до 47,8 месеца).

Първичната крайна точка е честотата на обективен отговор (ЧОО), оценена от независим надзорен орган (ННО), и е обобщена в Таблица 2. Обективният отговор е дефиниран като пълен или частичен отговор, определен в две последователни оценки през най-малко 4 седмици. В кохортата с мБКК, туморният отговор е оценяван според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори [Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)] версия 1.0. В кохортата с лаБКК, туморният отговор е оценяван въз основа на визуална оценка на външния тумор и разязвяването, образна диагностика на тумора (където е подходящо) и туморна биопсия. Счита се, че даден пациент от кохортата с лаБКК се е повлиял, ако е изпълнен най-малко един от следните критерии и пациентът не е получил прогресия: (1) $\geq 30\%$ намаление на размера на лезията [сумата от най-дългия диаметър (СНДД)] от изходното ниво на таргетните лезии при рентгенография; (2) $\geq 30\%$ намаление на СНДД от изходно ниво на външно видимите размери на таргетните лезии; (3) Пълно отзвучаване на разязвяванията във всички таргетни лезии. Основните данни са обобщени в Таблица 2:

Таблица 2 Резултати за ефикасност на Erivedge от изпитване SHH4476g (оценени от ННО при 21 месеца проследяване и оценени от изследователя при 39 месеца проследяване след включването на последния пациент): пациенти, подходящи за оценка на ефикасността*.[†]

	Оценени от ННО		Оценени от изследователя	
	мБКК (n = 33)	лаБКК** (n = 63)	мБКК (n = 33)	лаБКК** (n = 63)
Отговорили на лечението	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95% CI за общ отговор	(19,2%, 51,8%)	(35,5%, 60,6%)	(30,8%, 66,2%)	(47,2%, 71,7%)
Пълен отговор	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Частичен отговор	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Стабилно заболяване	20	22	14	15
Прогресиращо заболяване [‡]	1	8	2	6
Медиана на продължителността на отговор (месеци) (95% CI)	7,6 (5,5, 9,4)	9,5 (7,4, 21,4)	14,8 (5,6, 17,0)	26,2 (9,0, 37,6)
Медиана на преживяемостта без прогресия (месеци) (95% CI)	9,5 (7,4, 11,1)	9,5 (7,4, 14,8)	9,3 (7,4, 16,6)	12,9 (10,2, 28,0)
Медиана на ОП, (месеци) (95% CI)			33,4 (18,1, NE)	NE (NE, NE)
Процент на 1-годишна преживяемост (95% CI)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = не може да се оцени

* Популацията пациенти, подходяща за оценка на ефикасността, се определя като всички включени пациенти, които са получили някакво количество Erivedge и при които интерпретацията на независимия патолог по отношение на архивираната тъкан или изходната биопсия отговарят на БКК.

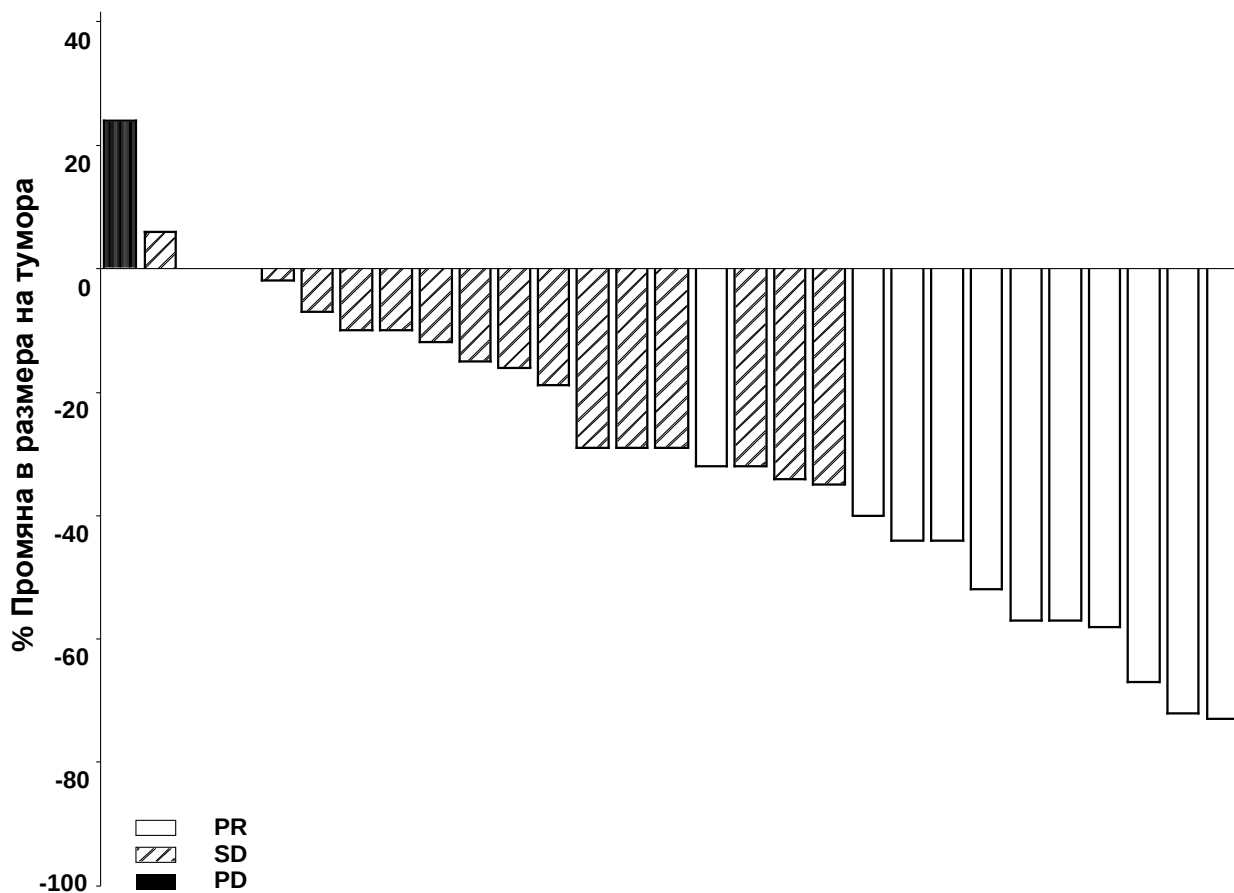
[†] Неподходящи за оценка/липсващи данни включват 1 пациент с мБКК и 4 пациенти с лаБКК.

[‡] Прогресията в кохортата с лаБКК се определя като отговаряне на някой от следните критерии: (1) $\geq 20\%$ увеличаване на сумата от най-дългите размери (СНДД) от най-ниските стойности на таргетните лезии (чрез рентгенография или по външното видимо измерване), (2) Нова улцерация на таргетните лезии, персистиращи без данни за зарастване в продължение на най-малко 2 седмици, (3) Нови лезии чрез рентгенография или физикален преглед, (4) Прогресия на нетаргетни лезии според RECIST.

**54% от пациентите с лаБКК не са имали хистопатологични данни за БКК на 24-та седмица.

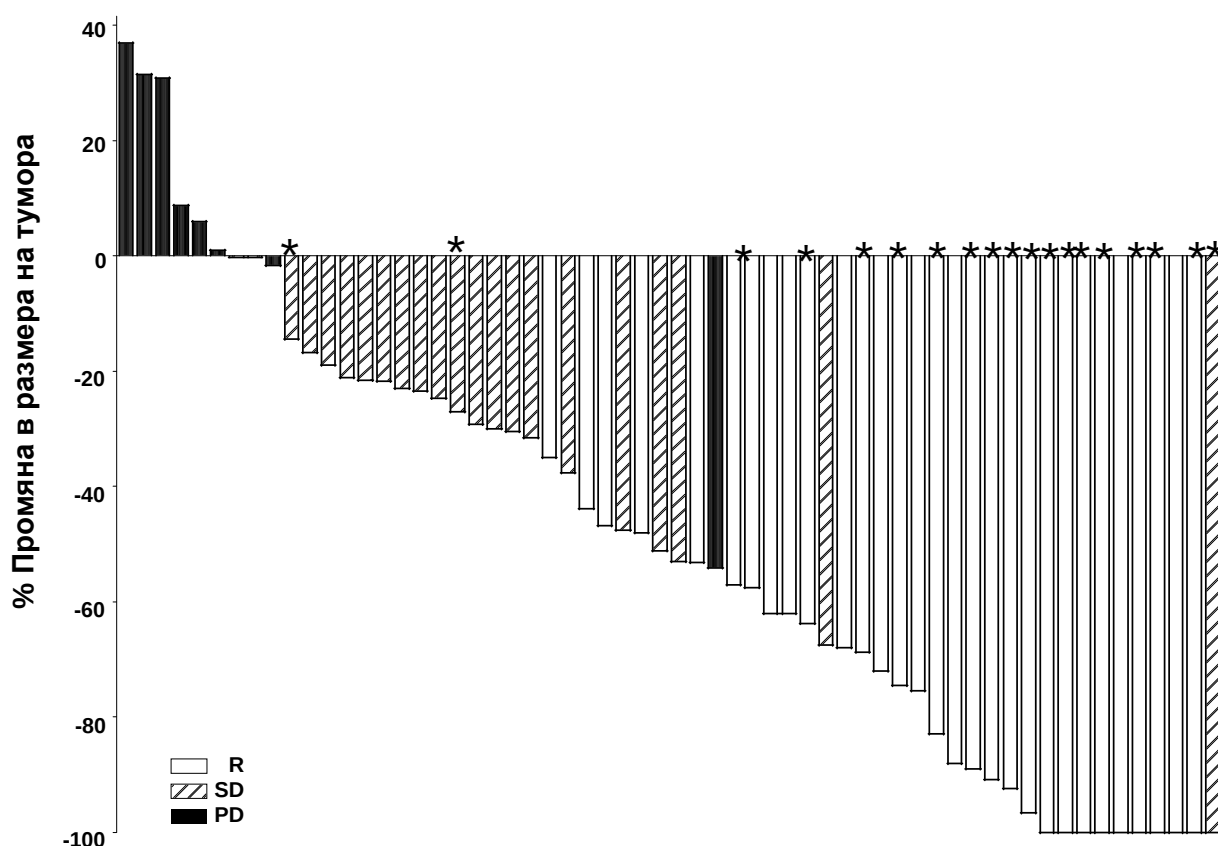
Както е показано на спектрограмите във фигури 1 и 2, които отчитат максималното намаление на размера на таргетната(ите) лезия(и) на всеки пациент, повечето пациенти в двете кохорти получават свиване на тумора според оценката на ННО.

Фигура 1 SHH4476g Кохорта с метастазирал БКК



Забележка: Размерът на тумора се основава на сумата от най-дългите размери на таргетните лезии. PD = прогресиращо заболяване, SD = стабилно заболяване, PR = частичен отговор. 3-ма пациенти са имали 0% най-добър процент промяна в размера на тумора; те са представени с минималните положителни ленти на фигурата. Четирима пациенти са изключени от фигурата: 3-ма пациенти със стабилно заболяване имат оценки само на нетаргетни лезии и 1 пациент не е бил подходящ за оценка.

Фигура 2 SHH4476g Кохорта с локално авансирал БКК



Забележка: Размерът на тумора се основава на сумата от най-дългите размери на таргетните лезии. PD = прогресиращо заболяване, SD=стабилно заболяване, R = отговор, * = пълно отзвучаване на разязвяването(ията). Оценката на отговора се основава на съставна крайна точка според дефиницията по-горе. Четирима пациенти не са имали измервания на лезията и не са включени в спектрограмата.

Време до максимално намаляване на тумора

Сред пациентите, които са постигнали намаляване на тумора, медианата на времето до максимално намаляване на тумора се наблюдава при 5,6 и 5,5 месеца, съответно при пациенти с лаБКК и мБКК, въз основа на оценката на ННО. Според оценката на изследователя, медианата на времето до максимално намаляване на тумора се наблюдава при 6,7 и 5,5 месеца, съответно при пациенти с лаБКК и мБКК.

Сърдечна електрофизиология

При едно задълбочено проучване на QTc при 60 здрави лица не се установява ефект на терапевтичните дози на Erivedge върху QTc интервала.

Резултати от проучване след получено разрешение за употреба

След получено разрешение за употреба е проведено открито, несравнително, многоцентрово клинично изпитване (MO25616) фаза II при 1 232 пациенти с авансирал БКК, от които 1 215 пациенти с лаБКК (n = 1 119) или мБКК (n = 96) са подходящи за оценка на ефикасността и безопасността. ЛаБКК е определен като кожни лезии, които не са подходящи за оперативно лечение (иноперабилни или при които операцията би довела до значително обезобразяване) и при които лъчетерапията е неуспешна или противопоказана. Метастазирал БКК е определен като хистологично потвърдена далечна метастаза. Преди включването в проучването диагнозата БКК е потвърдена хистологично. Пациентите са лекувани перорално с дневна доза Erivedge 150 mg.

Медианата на възрастта за всички пациенти е 72 години. Повечето от пациентите са мъже (57%); 8% имат мБКК, а 92% имат лаБКК. Повечето пациенти в кохортата с метастази са лекувани преди това, включително с операция (91%), лъчетерапия (62%) и системна терапия (16%). Повечето пациенти в кохортата с локално авансирал карцином са лекувани преди това, включително с операция (85%), лъчетерапия (28%) и системна терапия (7%). Медианата на продължителността на лечението за всички пациенти е 8,6 месеца (граници 0 до 44,1). Сред пациентите в популацията, подходяща за оценка на ефикасността, с измеримо и хистологично потвърдено заболяване в кохортите с лаБКК и мБКК съответно 68,5% и 36,9% се повлияват от лечението съгласно RECIST v1.1. При пациентите с потвърден отговор (частичен или пълен) медианата на продължителност на отговора е 23,0 месеца (95% CI: 20,4, 26,7) в кохортата с лаБКК и 13,9 месеца (95% CI: 9,2, NE) в кохортата с мБКК. Пълен отговор се достига при 4,8% пациенти в кохортата с мБКК и при 33,4% в кохортата с лаБКК. Частичен отговор се достига при 32,1% пациенти в кохортата с мБКК и при 35,1% в кохортата с лаБКК.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Erivedge във всички подгрупи на педиатричната популация при базалноклетъчен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Erivedge е съединение с висок пермеабилитет с ниска разтворимост във вода (BCS Клас 2). Средната абсолютна бионаличност на Erivedge след единична доза (CV%) е 31,8 (14,5)%. Абсорбцията е насищаема, което се доказва от липсата на пропорционално на дозата увеличение на експозицията след единична доза от 270 mg и 540 mg Erivedge. При условия, съответстващи на клиничните (стационарно състояние), ФК на висмодегиб не се повлиява от храна. Поради това, Erivedge може да се приема независимо от храненето.

Разпределение

Обемът на разпределение на висмодегиб е малък, като варира от 16,4 до 26,6 l. Висмодегиб се свързва във висока степен (97%) с човешки плазмени протеини *in vitro* при клинично значими концентрации. Висмодегиб се свързва както с човешкия серумен албумин, така и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG). При свързването *in vitro* с AAG се стига до насищане при клинично значими концентрации. Свързването *ex vivo* с плазмените протеини при пациенти е > 99%. Концентрациите на висмодегиб силно корелират с нивата на AAG, като показват паралелни флуктуации на AAG и на общия висмодегиб във времето и постоянно ниски нива на несвързания висмодегиб.

Биотрансформация

Висмодегиб се елиминира бавно посредством комбинация от метаболизъм и екскреция на основното лекарствено вещество. Висмодегиб преобладава в плазмата с концентрации повече от 98% от общите циркулиращи концентрации (включително свързаните метаболити). Метаболитните пътища на висмодегиб при хора включват оксидиране, глюкурониране и рядко разцепване на пиридиновия пръстен. CYP2C9 изглежда допринася отчасти за метаболизма на висмодегиб *in vivo*.

Елиминиране

След перорално приложение на доза изотопно белязан висмодегиб, той се абсорбира и се елиминира бавно посредством комбинация от метаболизъм и екскреция на основното лекарствено вещество, повечето от което се открива във фекалиите (82% от приложената доза), като 4,4% от приложената доза се открива в урината. Висмодегиб и свързаните метаболитни продукти се елиминират предимно през черния дроб.

След продължително прилагане веднъж дневно, фармакокинетиката на висмодегиб изглежда нелинейна поради насищаема абсорбция и насищаемо свързване с плазмените протеини. След единична перорална доза, висмодегиб има терминален полуживот около 12 дни.

Привидният полуживот на висмодегиб в стационарно състояние се изчислява на 4 дни при продължително ежедневно приложение. При продължително ежедневно приложение се наблюдава 3-кратно кумулиране на общите плазмени концентрации на висмодегиб.

Висмодегиб инхибира UGT2B7 *in vitro* и не може да се изключи инхибиране *in vivo* в тънкото черво.

Специални популации

Старческа възраст

Данните при хора в старческа възраст са ограничени. В клиничните изпитвания при аБКК приблизително 40% от пациентите са в старческа възраст (≥ 65 години). Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта не оказва клинично значимо влияние върху концентрацията на висмодегиб в стационарно състояние.

Пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на комбинирани данни от 121 мъже и 104 жени, полът изглежда не повлиява фармакокинетиката на висмодегиб.

Раса

Има ограничени данни при пациенти, които не принадлежат към бялата раса. Тъй като броят на лицата, които не са от бялата раса, съставлява само $< 3\%$ от общата популация (6 чернокожи, 219 бели), расата не е оценявана като ковариата при популационния фармакокинетичен анализ.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция на перорално приложен висмодегиб е ниска. Следователно леката и умерена степен на бъбречно увреждане е малко вероятно да имат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на висмодегиб. Въз основа на популационен ФК анализ при пациенти с лека (индексиран според BSA CrCl 50-80 ml/min $n=58$) и умерена (индексиран според BSA CrCl 30-50 ml/min, $n=16$) степен на бъбречно увреждане, леко и умерено нарушената бъбречна функция нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на висмодегиб (вж. точка 4.2). Има много ограничени данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Основните пътища на елиминиране на висмодегиб включват чернодробен метаболизъм и билиарна/чревна секреция. В клинично проучване при пациенти с чернодробно увреждане (степен на увреждане въз основа на нивата на AST и общия билирубин на пациента) след многократно прилагане на висмодегиб, е показано, че при пациенти с лека (критерии на NCI-ODWG, $n=8$), умерена (критерии на NCI-ODWG, $n=6$) и тежка (критерии на NCI-ODWG, $n=3$) степен на чернодробно увреждане, фармакокинетичният профил на висмодегиб е сравним с този при пациенти с нормална чернодробна функция ($n=9$) (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Няма достатъчно фармакокинетични данни при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на Erivedge е оценяван при мишки, плъхове и кучета.

Токсичност при многократно прилагане

По принцип поносимостта на Erivedge при проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета е ограничена от неспецифични прояви на токсичност, включително забавено наддаване на телесно тегло и намалена консумация на храна. Допълнителните находки при клинично значима експозиция включват фекални промени, потрепвания на скелетната мускулатура или тремор, алоpecia, подуване, фоликуларна хиперкератоза, възпаление на възглавничките на лапите и повишен LDL и HDL холестерол. При някои кучета е наблюдаван намален хематокрит или брой тромбоцити при клинично

значима експозиция. Няма обаче данни за първичен ефект върху костния мозък на засегнатите животни.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност са проведени при мишки и плъхове. Установен е канцерогенен потенциал само при плъхове, който е ограничен до доброкачествени тумори на космения фоликул, включително пиломатрикоми и кератоакантоми, съответно $\geq 0,1$ пъти и $\geq 0,6$ пъти AUC(0-24h) в стационарно състояние при препоръчителната доза при хора. И при двата изследвани вида не са открити злокачествени тумори. При клинични проучвания с Erivedge не се съобщава за доброкачествени тумори на космения фоликул и значението на тази находка за хората е неустановено.

Мутагенност

Няма данни за генотоксичност при тестове *in vitro* (бактериален тест за обратни мутации [Ames] и тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити) или при *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък на плъхове.

Фертилитет

В специалното 26-седмично проучване за фертилитета при плъхове, третирани с висмодегиб, е наблюдавано значимо повишение на абсолютното тегло на семенните мехурчета и понижено абсолютно тегло на простатата. Освен това съотношението на теглото на органите към терминалното телесно тегло е значително повишено за епидидима, cauda epididymis, тестисите и семенните мехурчета. В същото проучване не се откриват хистопатологични находки в мъжките репродуктивни органи и не са наблюдавани ефекти върху крайните точки за мъжкия фертилитет, включващи процент подвижни сперматозоиди, наблюдавани при доза 100 mg/kg/ден (съответстваща на 1,3 пъти AUC0-24h в стационарно състояние при препоръчителната доза при хора) в края на прилагането или във фазата на възстановяване. Освен това при проучванията за обща токсичност с висмодегиб до 26 седмици при половозрели плъхове и кучета не е наблюдаван ефект върху мъжките репродуктивни органи. Наблюдаваният повишен брой на дегенериращи герминативни клетки и хипоспермия при половозрели кучета при ≥ 50 mg/kg/ден в 4-седмичното проучване за обща токсичност е с неопределена връзка с висмодегиб.

В специалното 26-седмично проучване за фертилитета при плъхове, третирани с висмодегиб, непосредствено след преустановяване на третирането, при доза от 100 mg/kg/ден са наблюдавани ефекти върху женските репродуктивни органи, свързани с висмодегиб, включително намален брой имплантации, повишен процент предимплантационни загуби и намален брой майки с жизнеспособни ембриони. Подобни находки не са наблюдавани след период на възстановяване от 16 седмици. Не са наблюдавани съответни хистопатологични промени. Експозицията при женски плъхове при 100 mg/kg съответства на 1,2 пъти AUC0-24h в стационарно състояние при препоръчителната доза при хора. Освен това при 26-седмично проучване за обща токсичност с висмодегиб е наблюдаван намален брой жълти тела (*corpora lutea*) при 100 mg/kg/ден; ефектът не се запазва към края на 8-седмичния период на възстановяване.

Тератогенност

При проучване за ембрио-феталното развитие, при което висмодегиб е прилаган на бременни плъхове ежедневно по време на органогенезата, той преминава през плацентата и е силно токсичен за зародишите. Малформации, включително лицево-черепни аномалии, отворен перинеум и липсващи и/или срастнали пръсти, са наблюдавани при фетусите на майки при доза, съответстваща на 20% от обичайната експозиция при пациенти в стационарно състояние, а при по-високи дози е наблюдавана 100% честота на ембриолеталност.

Постнатално развитие

Не са провеждани специални проучвания за оценка на потенциала на висмодегиб за засягане на постнаталното развитие. Необратимите дефекти в растящите зъби и преждевременното затваряне на бедрената епифизна растежна плочка, наблюдавани при проучванията за

токсичност при плъхове при клинично значима експозиция, представляват обаче риск за постнаталното развитие.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Натриев лаурилсулфат

Повидон (K29/32)

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Талк

Магнезиев стеарат

Състав на капсулата

Черен железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

Печатарско мастило

Шеллак гланц

Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от HDPE, със защитена от деца запушалка, съдържаща 28 твърди капсули. Капачката на бутилката е от полипропилен. Уплътнителят на капачката е картон с восъчно покритие и алуминиево фолио. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

В края на лечението неизползваният лекарствен продукт трябва веднага да се изхвърли от пациента в съответствие с местните изисквания (ако е възможно, напр. да върне капсулите на фармацевта или лекаря).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/848/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 юли 2013 г.
Дата на последно подновяване: 1 юли 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

Преди пускане на пазара във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган следното:

- Националният текст на Пряко съобщение до медицинските специалисти
- Начинът на събиране на информация за употребата на Erivedge и съгласуването с Програма за безопасност при бременност и нейната ефективност
- Форматът и съдържанието на материала за медицинските специалисти и пациентите

ПРУ трябва да разпространи Пряко съобщение до медицинските специалисти при пускането на продукта, което трябва да съдържа следното:

- Основен текст, съгласуван с докладващия
- Национални специфични изисквания, съгласувани с Националните компетентни органи, относно:
 - разпространение на продукта
 - мерки, които да осигурят извършването на всички необходими действия преди предписване и отпускане на Erivedge.

ПРУ трябва да осигури всички лекари, които се очаква да предписват Erivedge, да бъдат снабдени със следното:

Продуктова информация

Напомняща карта за медицинския специалист

Обучителен материал за пациента т.е. Брошура

Насоки за консултиране на пациента

Напомнящата карта за медицинския специалист трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Задължения на медицинския специалист във връзка с предписването на Erivedge
 - Необходимостта от предоставяне на подробни съвети и консултиране на пациентите
 - Да се убеди, че пациентите са в състояние да спазват изискванията за безопасна употреба на Erivedge
 - Необходимостта от предоставяне на пациентите на обучителния материал за пациенти
- Информация за жени с детероден потенциал
 - Необходимостта от тестове за бременност ежесечно, дори ако пациентката е в аменорея
 - Необходимостта от адекватни мерки за контрацепция по време на лечението и в продължение на 24 месеца след лечението с Erivedge
 - Да не се кърми по време на лечението и в продължение на 24 месеца след лечението с Erivedge
- Информация за мъже
 - Необходимостта да се използва презерватив при полов акт с партньорка по време на лечението и в продължение на 2 месеца след лечението с Erivedge
 - Да не дарява сперма по време на лечението и в продължение на 2 месеца след последната доза
- Необходимостта да се информират пациентите да съобщават незабавно на лекуващия ги медицински специалист при съмнение за бременност при пациенти от женски пол, както и при партньорките на пациенти от мъжки пол
 - Медицинският специалист трябва да направи оценка на статуса по отношение на бременност, да консултира пациентката за тератогенния риск и да я насочи към лекар специалист за консултация
 - Медицинският специалист трябва да съобщава всяка потвърдена бременност на ПРУ
- Да се напомни на пациентите да върнат всички неизползвани капсули в края на лечението (начинът на изхвърляне е според местните изисквания)
- Да се напомни на пациентите да не даряват кръв по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза

Насоки за консултиране на пациента

- Насоките за консултиране на пациента може да се използват като ръководство за лекарите за информиране и обучение на пациента относно тератогенния риск, свързан с употребата на Erivedge

Обучителният материал за пациентите, т.е. Брошура за Erivedge трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Информация за пациентите за тератогенния риск, свързан с употребата на Erivedge, и необходимостта да се избягва експозиция на фетуса
- Необходимостта от подходяща контрацепция и определение за подходяща контрацепция
- Национални или други приложими специфични споразумения за предписване и отпускане на Erivedge
- Да не се предоставя Erivedge на други хора
- Информация за изхвърляне на неизползвания лекарствен продукт
- Необходимостта капсулите Erivedge да се съхраняват на място, недостъпно за деца
- Информация за това, че пациентите не бива да стават кръводарители по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза
- Информация за това, че пациентките не трябва да кърмят по време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза
- Информация за това, че пациентите следва да съобщават на лекуващия лекар за всяко нежелано събитие
- Информация за жени с детероден потенциал
 - описание на Програмата за превенция на бременността
 - необходимостта от адекватни мерки за контрацепция по време на лечението и в продължение на 24 месеца след лечението с Erivedge
 - тест за бременност в рамките най-много на 7 дни преди започване на лечението и ежесечно провеждане на тестове за бременност под лекарски контрол по време на лечението
 - необходимостта да се преустанови приемът на Erivedge незабавно в случай на съмнение за бременност
 - необходимостта пациентът да съобщи подозирана бременност веднага на лекуващия медицински специалист
- Информация за мъже
 - необходимостта да се използва презерватив (дори в случаите, когато мъжът е вазектомиран), ако интимната му партньорка е бременна или е жена с детероден потенциал по време на лечението и в продължение на 2 месеца след лечението с Erivedge
 - ако неговата партньорка забременее, той трябва да информира незабавно лекуващия го медицински специалист
 - да не дарява сперма по време на лечението и в продължение на 2 месеца след последната доза

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erivedge 150 mg твърди капсули
висмодегиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg висмодегиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулата
Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Риск от тежки вродени дефекти
Да не се използва по време на бременност или кърмене
Трябва да спазвате Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваните капсули трябва да се върнат в края на лечението

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/848/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

erivedge

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erivedge 150 mg твърди капсули
висмодегиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 150 mg висмодегиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулата
Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Риск от тежки вродени дефекти
Да не се използва по време на бременност или кърмене
Трябва да спазвате Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваните капсули трябва да се върнат в края на лечението

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/848/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Erivedge 150 mg твърди капсули висмодегиб (vismodegib)

Erivedge може да предизвика тежки вродени дефекти. Той може да доведе до смърт на бебето, преди или скоро след раждането. Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство. Трябва да спазвате съветите за предпазване от бременност, описани в тази листовка.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Erivedge и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erivedge
3. Как да приемате Erivedge
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Erivedge
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Erivedge и за какво се използва

Какво представлява Erivedge

Erivedge е противораково лекарство, което съдържа активното вещество висмодегиб.

За какво се използва Erivedge

Erivedge се използва за лечение на възрастни с един вид кожен рак, наречен напреднал базалноклетъчен карцином. Той се използва, когато ракът:

- се е разпространил до други части на тялото (наречен „метастазирал“ базалноклетъчен карцином)
- се е разпространил в участъци наоколо (наречен „локално напреднал“ базалноклетъчен карцином) и Вашият лекар е решил, че лечението чрез операция или облъчване не е подходящо

Как действа Erivedge

Базалноклетъчният карцином се развива, когато ДНК в нормалните кожни клетки се увреди и организмът не може да поправи това увреждане. Това увреждане може да промени начина на действие на някои протеини в тези клетки и увредените клетки стават ракови, и започват да се разрастват и да се делят. Erivedge е противораково лекарство, което действа като контролира един от ключовите протеини, участващи в базалноклетъчния карцином. Това може да забави или да спре растежа на раковите клетки, или може да ги убие. В резултат на това Вашият кожен рак може да се свие.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Erivedge

Прочетете специалните указания, които са Ви предоставени от Вашия лекар, особено относно ефектите на Erivedge върху плода.

Прочетете внимателно и следвайте инструкциите в брошурата за пациента, която Вашият лекар ще Ви даде.

Не приемайте Erivedge

- ако сте **алергични** към висмодегиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте **бременна**, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност по време на курса на лечение, или през 24-те месеца след последната доза на това лекарство. Това е така, защото Erivedge може да увреди плода, или да предизвика смъртта му.
- ако **кърмите** или възнамерявате да кърмите по време на курса на лечение или през 24-те месеца след последната доза на това лекарство. Това е така, защото не е известно дали Erivedge може да премине в кърмата и да предизвика увреждане на Вашето бебе.
- ако сте способна да забременеете, но не можете или не желаете да спазвате необходимите мерки за предпазване от бременност, изброени в **Програмата за превенция на бременност при лечение с Erivedge**.
- ако приемате жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, което се използва при депресия (вижте „Други лекарства и Erivedge“).

Повече информация по горните проблеми се намира в точките „Бременност“, „Кърмене“ и „Фертилитет“, и „Контрацепция – за мъже и жени“.

Не приемайте това лекарство, ако нещо от горните се отнася до Вас. Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Erivedge.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Erivedge, ако имате въпроси относно информацията в тази точка:

- Не трябва да дарявате кръв по което и да е време на лечението и в продължение на 24 месеца след последната доза от това лекарство.
- Ако сте мъж, не трябва да дарявате сперма по време на лечението и 2 месеца след последната доза.
- Сериозни кожни нежелани реакции се съобщават във връзка с лечението с Erivedge. Спрете употребата на Erivedge и незабавно потърсете медицинска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4.
- Никога не преотстъпвайте това лекарство на някой друг. Трябва да върнете неизползваните капсули в края на Вашето лечение. Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно това къде да върнете капсулите.

Деца и юноши

Употребата на Erivedge при деца и юноши под 18-годишна възраст не се препоръчва. Това е така, защото не е известно дали той е безопасен или ефективен при хора в тази възрастова група. Erivedge може да предизвика спиране на растежа на костите и да доведе до преждевременно начало на пубертета (преди 8-годишна възраст при момичета и 9-годишна възраст при момчета). Това може да се случи дори и след спиране приема на Erivedge. При проучванията на това лекарство върху животни са наблюдавани проблеми с растежа на зъбите и костите.

Други лекарства и Erivedge

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това също включва и лекарства, които се отпускат без лекарско предписание, витамини и билкови лекарства.

Някои лекарства могат да повлияят на действието на Erivedge или да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. Erivedge може също да повлияе на начина, по който действат някои други лекарства.

По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- рифампицин – използван при бактериални инфекции
- карбамазепин, фенитоин – използвани при епилепсия
- езетимиб и статини, като например аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин – използвани при повишен холестерол в кръвта
- бозентан, глибенкламид, репаглинид, валсартан
- топотекан – използван при някои видове рак
- сулфасалазин – използван за някои възпалителни заболявания, и особено
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) – билково лекарство, използвано при депресия, тъй като Вие не трябва да го използвате по едно и също време с Erivedge

Бременност

Не приемайте Erivedge, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност по време на курса на лечение, или през 24-те месеца след последната доза на това лекарство.

Трябва да спрете лечението и да уведомите Вашия лекар веднага, ако пропуснете или смятате, че сте пропуснали менструален цикъл, ако имате необичайно менструално кървене или подозирате, че сте бременна. Ако забременеете по време на лечението с Erivedge, трябва да спрете лечението и незабавно да уведомите Вашия лекар.

Erivedge може да предизвика тежки вродени дефекти на плода. Той може да доведе и до смърт на плода. Специалните указания (Програма за превенция на бременност при лечение с Erivedge), които ще Ви бъдат дадени от Вашия лекар, съдържат информация, особено по отношение на ефектите на Erivedge върху плода.

Кърмене

Не кърмете по време на Вашето лечение и в продължение на 24 месеца след последната доза от това лекарство. Не е известно дали Erivedge може да премине в кърмата и да увреди Вашето бебе.

Фертилитет

Erivedge може да засегне способността на жената да има деца. Менструацията на някои жени, приемащи Erivedge, спира. Ако това се случи на Вас, не е известно дали месечният Ви цикъл ще се възстанови. Говорете с Вашия лекар, ако желаете да имате деца в бъдеще.

Контрацепция – за мъже и жени

За жени, приемащи Erivedge

Преди започване на лечението, попитайте Вашия лекар дали можете да забременеете. Дори ако менструацията Ви е спряла, много е важно да попитате лекаря си дали има някакъв риск от забременяване.

Ако можете да забременеете:

- трябва да вземете предпазни мерки да не забременявате, докато приемате Erivedge

- използвайте 2 метода на контрацепция – един високоефективен метод и един бариерен метод (моля, вижте примерите по-долу)
- трябва да продължите с контрацепцията 24 месеца след последната доза от това лекарство, защото Erivedge може да остане в организма Ви до 24 месеца след последната доза

Метод на препоръчителна контрацепция: Говорете с Вашия лекар относно най-добрите два метода на контрацепция за Вас.

Използвайте един високоефективен метод, като напр.:

- контрацептивна депо инжекция
- вътрематочно устройство („спирала“ или ВМУ)
- хирургична стерилизация

Трябва също да използвате един бариерен метод, като напр.:

- презерватив (по възможност със спермицид)
- диафрагма (по възможност със спермицид)

Вашият лекар ще Ви направи тест за бременност:

- в рамките най-много на 7 дни преди започване на лечението, за да се увери, че не сте бременна
- всеки месец по време на лечението

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар по време на курса на лечение или по време на 24-те месеца след последната доза от това лекарство, ако:

- смятате, че поради някаква причина Вашата контрацепция е била неуспешна
- менструацията Ви спре
- спрете да използвате контрацепция
- е необходимо да смените контрацепцията

За мъже, приемащи Erivedge

Erivedge може да премине в спермата. Когато имате сексуален контакт с партньорка, винаги използвайте презерватив (по възможност със спермицид), дори след вазектомия. Правете това по време на лечението и в продължение на 2 месеца след последната доза от това лекарство.

Не трябва да дарявате сперма по време на лечението и в продължение на 2 месеца след последната доза от това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Малко е вероятно Erivedge да засегне способността Ви да шофирате, да работите с инструменти или машини. Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

Erivedge съдържа лактоза и натрий

Erivedge съдържат един вид захар, наречена лактоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Erivedge

Винаги приемайте Erivedge точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как да приемате това лекарство

Препоръчителната доза е една капсула всеки ден.

- Поглъщайте капсулата цяла с вода.
- Не чупете, не отваряйте и не дъвчете капсулата, за да избегнете неволен контакт с капсулното съдържимо.
- Erivedge може да се приема със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Erivedge

Ако сте приели повече от необходимата доза Erivedge, говорете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Erivedge

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете със следващата планирана доза.

Ако сте спрели приема на Erivedge

Не спирайте приема на това лекарство, без да говорите първо с Вашия лекар, тъй като това може да направи лечението Ви по-малко ефективно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Erivedge може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Erivedge може да предизвика тежки вродени дефекти. Той може също да доведе до смърт на бебето, преди или скоро след раждането. Не трябва да забременявате, докато приемате това лекарство (вижте точка 2 „Не приемайте Erivedge“ и „Бременност“, „Кърмене“ и „Фертилитет“).

Другите нежелани реакции са представени по реда на тяхната тежест и честота

Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- загуба на менструация при жени в детеродна възраст
- липса на апетит и загуба на тегло
- умора
- мускулни спазми
- диария
- косопад (алопеция)
- обрив
- промяна във вкуса или пълна загуба на вкуса
- запек
- повръщане или гадене
- стомашно неразположение или нарушено храносмилане
- болки в ставите
- болка (изобщо) или болка в ръцете, краката
- сърбеж

Често (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болка в гърдите, гърба или отстрани
- липса на енергия или слабост (астения)
- обезводняване на организма (дехидратация)
- болка в мускулите, сухожилията, връзките или костите
- стомашна болка

- загуба на вкус
- неестествено окосмяване
- опадане на миглите (мадароза)
- промени в кръвните тестове, които включват повишени стойности при чернодробните тестове или повишени стойности на креатин фосфокиназата (ензим, който се среща предимно в мускулите)

С неизвестна честота:

- спиране на растежа на костите (преждевременна фузия на епифизите)
- преждевременен пубертет (ранен пубертет)
- увреждане на черния дроб
- сериозни кожни реакции:
 - поява по торса на червеникави, подобни на мишена или кръгли петна, често с мехури в средата; белене на кожата; язви по устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Кожните реакции често са предхождани от висока температура и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза)
 - обрив по цялото тяло, повишена температура и увеличени лимфни възли (синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми или синдром на лекарствена свръхчувствителност)
 - червен люспест обрив по цялото тяло, с подкожни подутини и мехури, съпроводен от висока температура в началото на лечението (остра генерализирана екзантематозна пустилоза)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Erivedge

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка, след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 30°C.
- Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.
- В края на Вашето лечение трябва да върнете всички неизползвани капсули. Тези мерки ще предотвратят неправилна употреба и ще спомогнат за опазване на околната среда. Говорете с Вашия фармацевт или лекаря къде можете да върнете лекарството.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Erivedge

- Активното вещество е висмодегиб. Всяка твърда капсула съдържа 150 mg висмодегиб.
- Другите съставки са:
 - Капсулно съдържимо: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, натриев лаурилсулфат, повидон (K29/32), натриев нишестен гликолат (тип А), талк и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Erivedge съдържа лактоза и натрий“)
 - Състав на капсулата: червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), титанов диоксид и желатин

- Печатарско мастило: шеллак гланц и черен железен оксид (E172)

Как изглежда Erivedge и какво съдържа опаковката

Капсулите имат розово непрозрачно тяло с означение „150 mg“ и сиво капаче с означение „VISMO“ с черно мастило за храни. Те се продават в бутилки със защитена от деца запушалка, съдържащи 28 капсули. Всяка опаковка съдържа една бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης&ΣιαΛτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7 039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Като част от Програмата за превенция на бременността при лечение с Erivedge, всички пациенти ще получат Брошура за пациента.

Моля, вижте този документ за допълнителна информация.