

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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, kuras ārstēšanai nav piemērota operācija vai staru terapija (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. ~~☒~~

Nieru darbības traucējumi

Vieglu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz vismodeģiba elimināciju nav gaidāma, un tā deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nerodas nevēlamas blakusparādības.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, ņemot vērā Nacionālā Vēža institūta Orgānu disfunkcijas darba grupas (*NCI-ODWG*) aknu darbības traucējumu kritērijus:

- viegli: kopējais bilirubīns (KB) \leq normas augšējā robeža (NAR), aspartāta aminotransferāze (ASAT) $>$ NAR vai NAR $<$ KB $\leq 1,5 \times$ NAR, jebkāds ASAT;
- vidēji smagi: $1,5 \times$ NAR $<$ KB $<$ $3 \times$ NAR, jebkāds ASAT;
- smagi: $3 \times$ NAR $<$ KB $<$ $10 \times$ NAR, jebkāds ASAT.

(skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

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

Drošuma apsvērumu dēļ šīs zāles 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 veselās, uzdzerot 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 nepieļaušanas programmas kritērijiem (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Lietošana vienlaicīgi ar asinszāli (*Hypericum perforatum*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Embrija-augļa bojāeja vai smagi iedzimti defekti

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

Kritēriji reproduktīvā vecuma sievietēm (RVS)

Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmā izmantota šāda RVS definīcija:

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

Konsultācijas

RVS

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

RVS jāsaprot, ka

- Erivedge pakļauj teratogēnam riskam vēl nedzimušu bērnu,
- viņa nedrīkst lietot Erivedge, ja viņai ir grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību;
- viņai jābūt negatīvam veselības aprūpes speciālista veikta grūtniecības testa rezultātam septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Erivedge;
- viņai jābūt negatīvam ārstēšanas laikā reizi mēnesī veikta grūtniecības testa rezultātam, pat ja sievietei ir 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 jebko 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 pakļauj teratogēnam riskam vēl nedzimušu bērnu, 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 nepieļaušanas programmas nosacījumus.

Kontracepcija

RVS

Sievietēm Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto divas no ieteiktajām kontracepcijas metodēm, tai skaitā 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 ne vēlāk, kā septiņu dienu laikā pēc negatīva grūtniecības testa rezultāta iegūšanas (grūtniecības testa veikšanas diena = 1. diena). 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 nepieļaušanas programmu), lai uzsvērtu iespējamo risku saistībā ar Erivedge lietošanu.

Ietekme uz postnatālo attīstību

Ziņots par epifīzu priekšlaicīgas slēgšanās gadījumiem un pāragru pubertāti pediatriem pacientiem, kuri saņēma Erivedge. Sakarā ar ilgu zāļu eliminācijas pusperiodu, epifīzu slēgšanās var notikt vai progresēt arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. 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. Šādas epifīzu priekšlaicīgas slēgšanās 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 vīrieši nedrīkst 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).

Smagas ādas nevēlamās blakusparādības

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām (*severe cutaneous adverse reactions*; SCAR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroma/ toksiskās epidermas nekrolīzes (SJS/TEN), zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS) un akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes gadījumiem (AGEP) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja lietojot vismodegibu pacientam rodas kāda no minētajām reakcijām, šim pacientam vismodegiba lietošana pilnīgi jāpārtrauc un to nedrīkst atsākt.

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 regulāri 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, *Lapp* laktāzes deficītu 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

Vienlaicīgi lietotu zāļu ietekme uz vismodegību

Klīniski nozīmīga farmakokinētiskā (FK) vismodegība mijiedarbība ar pH paaugstinošiem līdzekļiem nav gaidāma. Klīniskā pētījuma rezultāti liecina, ka pēc vismodegība lietošanas 7 dienas kopā ar 20 mg rabeprozola (protonu sūkņa inhibitoru), ko lietoja 2 stundas pirms vismodegība lietošanas, brīvā vismodegība koncentrācija samazinājās par 33 %. Nav paredzams, ka šī mijiedarbība būtu klīniski nozīmīga.

Klīniski nozīmīga FK vismodegība mijiedarbība ar CYP450 inhibitoriem nav gaidāma. Klīniskā pētījuma rezultāti liecina, ka pēc vismodegība lietošanas 7 dienas kopā ar 400 mg flukonazola dienā (vidēji spēcīgs CYP2C9 inhibitors), brīvā vismodegība koncentrācija palielinājās par 57 %, bet nav gaidāms, ka šī mijiedarbība būtu klīniski nozīmīga. Itrakonazols (spēcīgs CYP2C9 inhibitors) devā 200 mg dienā neietekmēja vismodegība AUC_{0-24h} pēc 7 dienas ilgas vienlaicīgas lietošanas veseliem brīvprātīgajiem.

Klīniski nozīmīga FK vismodegība mijiedarbība ar P-gp inhibitoriem nav gaidāma. Klīniskā pētījuma rezultāti liecina, ka veseliem brīvprātīgajiem nav klīniski nozīmīgas FK vismodegība mijiedarbības ar itrakonazolu (spēcīgu P-glikoproteīna inhibitoru).

Ja 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 vienlaicīgi 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 vismodegība, ilgstošas lietošanas gadījumā, inducē kontracepcijā izmantoto steroīdu metabolizējošos enzīmus. Indukcija var vājināt kontraceptīvā steroīda sistēmisko iedarbību un samazināt kontraceptīvo efektivitāti.

Ietekme uz specifiskiem enzīmiem un transportvielām

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka vismodegība var inhibēt krūts vēža rezistences proteīnu (*BCRP*).

Dati par mijiedarbību *in vivo* nav pieejami. Nevar izslēgt, ka vismodegība var pastiprināt šī proteīna transportēto zāļu, piemēram, rosuvastatīna, topotekāna un sulfasalazīna iedarbību. Vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro piesardzība, un var būt jāpielāgo deva.

Klīniski nozīmīga FK vismodegība mijiedarbība ar CYP450 substrātiem nav gaidāma. *In vitro* CYP2C8 bija pret vismodegība inhibīciju jutīgākā CYP izoforma. Tomēr ar vēža slimniekiem veikta zāļu mijiedarbības pētījuma rezultāti vēža pacientiem liecina, ka vienlaicīga vismodegība un citu zāļu lietošana neietekmē rozigitazona (CYP2C8 substrāts) sistēmisko iedarbību. Tādēļ var izslēgt vismodegība izraisītu CYP grupas enzīmu inhibīciju *in vivo*.

In vitro vismodegībs ir OATP1B1 inhibitors. Nevar izslēgt, ka vismodegībs var pastiprināt OATP1B1 substrātu, piemēram, bosentāna, ezetimība, glibenklamīda, repaglinīda, valsartāna un statīnu iedarbību. Īpaši piesardzība jāievēro, lietojot vismodegību kombinācijā ar jebkādu statīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes (RVS)

Vismodegība izraisīta 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 nepieļaušanas 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 ieteicamās augsti efektīvās kontracepcijas metodes:

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

Tālāk minēti ieteicamie barjermetožu veidi:

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

Grūtniecība

Lietojot grūtniecības laikā, Erivedge var izraisīt embrija-augļa bojāeju vai smagus iedzimtus defektus (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pierādīts, ka *Hedgehog* signālceļa inhibitori (skatīt 5.1. apakšpunktu), piemēram, vismodegībs, ir embriotoksiski un/vai teratogēni vairākām dzīvnieku sugām un var izraisīt smagas anomālijas, tai skaitā 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, sieviete nedrīkst barot bērnu ar krūti Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktus).

Fertilitāte

Ārstēšana ar Erivedge var ietekmēt sievietes fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Par fertilitātes traucējumu atgriezeniskumu datu nav. Turklāt RVS klīniskajos pētījumos ir novērota amenoreja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Erivedge uzsākšanas ar RVS jāpārrunā fertilitātes saglabāšanas stratēģijas.

Nav sagaidāmi fertilitātes traucējumi vīriešiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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 profila kopsavilkums

Biežākās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības (ZBP), kas radušās $\geq 30\%$ pacientu, bija muskuļu spazmas (74,6%), alopēcija (65,9%), disgeizija (58,7%), ķermeņa masas samazināšanās (50,0%), nespēks (47,1%), slikta dūša (34,8%) un caureja (33,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk 1. tabulā ZBP uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) 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 ($< 1/10\ 000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā ZBP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Erivedge drošums ir vērtēts klīniskos pētījumos 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 devu³ 150 mg. Klīniskos pētījumos par 150 mg lielākas devas neizraisīja augstāku koncentrāciju plazmā un pacientus, kas lietoja par 150 mg lielākas devas, iekļāva analizē. Drošums tika vērtēts arī pēcreģistrācijas pētījumā, kurā bija iekļauti 1215 pacienti ar *aBCC*, kuri bija piemēroti drošuma analīzei un tika ārstēti ar 150 mg devu. Kopumā novērotais drošuma profils gan pacientiem ar *mBCC*, gan pacientiem ar *laBCC* visos pētījumos bija līdzīgs tam, kas aprakstītas tālāk.

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

MedDRA OSK	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Dehidratācija	
Nervu sistēmas traucējumi	Disgeizija Ageizija	Hipogeizija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja Aizcietējums Vemšana Dispepsija	Sāpes vēdera augšdaļā Sāpes vēderā	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis**	Zāļu izraisīts aknu bojājums*****
Ādas un zemādas audu bojājumi	Alopēcija Nieze Izsitumi	Madaroze Patoloģiska matu augšana	Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), Toksiskā epidermas nekrolīze (TEN), Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)*****
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu spazmas Artralģija Sāpes ekstremitātēs	Muguras sāpes Muskuļu un kaulu sāpes krūšu kurvī Mialģija Sāpes sānos Sāpes kaulos un skeleta muskuļos Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs***	Epifīžu priekšlaicīga slēgšanās****
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Pāragra pubertāte****
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Amenoreja*		

MedDRA OSK	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas 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, kad 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 reglamentējošo pasākumu īstenošanai (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)</p> <p>**Ietver vēlamos terminus: patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamīl transferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, paaugstināts aknu enzīmu līmenis.</p> <p>*** Novērots pacientiem pēcreģistrācijas pētījumā, kurā bija iekļauti 1215 drošuma analīzei piemēroti pacienti.</p> <p>****Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par atsevišķiem gadījumiem pacientiem ar meduloblastomu (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p> <p>*****Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par zāļu izraisītiem aknu bojājumu gadījumiem pacientiem.</p> <p>*****Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par SCAR (tai skaitā SJS/TEN, DRESS un AGEP) gadījumiem.</p>			

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 (*Smoothed transmembrane protein - SMO*), kas ierosina ar gliomu saistīto onkogēnu (*Glioma-Associated Oncogene - GLI*) transkripcijas faktoru aktivizēšanos 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 grupas, daudzcentru, divu paraugkopu pētījums. Metastātisku BCC definēja kā BCC, kas izplatījies ārpus ādas uz citām ķermeņa daļām, tai skaitā limfmezgliem, plaušām, kauliem un/vai iekšējiem orgāniem. Pacietiem ar *laBCC* bija ādas bojājumi, kuriem nebija piemērota ķirurģiska ārstēšana (neoperējami, daudzkreiz recidivējoši, kad radikāla rezekcija nav iespējama vai kad operācija izraisītu nozīmīgu deformāciju vai saslimstību) un kuriem staru terapija bija neveiksmīga, kontrindicēta vai nepiemērota. Pirms iekļaušanas pētījumā BCC diagnozi apstiprināja histoloģiski. Daļībai pētījumā bija piemēroti pacienti

ar Gorlina (*Gorlin*) sindromu, kuriem bija vismaz viens *aBCC* bojājums un kas atbilda iekļaušanas kritērijiem. Pacientus ārstēja ar iekšķīgi lietojamu Erivedge devu 150 mg dienā.

Populācijā, kurā vērtēja efektivitāti, vecuma mediāna bija 62 gadi (46 % bija vismaz 65 gadus veci), 61 % bija vīrieši un 100 % bija baltās rases pārstāvji. *mBCC* paraugkopā 97 % pacientu bija iepriekš veikta ārstēti, tai skaitā operēti (97 %), saņēmuši staru terapiju (58 %) un sistēmisku terapiju (30 %). *LaBCC* paraugkopā (n = 63) 94 % pacientu bija iepriekš ārstēti, tai skaitā operēti (89 %), saņēmuši staru terapiju (27 %) un sistēmisku/lokālu terapiju (11 %). Ārstēšanas ilguma mediāna bija 12,9 mēneši (no 0,7 līdz 47,8 mēnešiem).

Primārais mērķa kritērijs bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*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* paraugkopā audzēja atbildes reakciju vērtēja saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RECIST*) 1.0 versiju. *LaBCC* paraugkopā audzēju atbildes reakciju vērtēja, pamatojoties uz ārēja audzēja un čūlas vizuālu novērtējumu, audzēja attēldiagnostiku (kad tas piemērojams) un audzēja biopsiju. *LaBCC* paraugkopā uzskatīja, ka pacientam ir atbildes reakcija, ja bija izpildīts vismaz viens no šiem kritērijiem un pacientam nenovēroja slimības progresēšanu: (1) bojājuma izmēra samazināšanās par $\geq 30\%$ [garāko diametru summa (*sum of the longest diameter; SLD*)], salīdzinot ar sākotnējo mērķa bojājumu radiogrāfisku vērtējumu; (2) *SLD* samazināšanās 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 Erivedge efektivitātes rezultāti (Neatkarīgas iestādes novērtējums pēc 21 mēnesi ilgās novērošanas un pētnieka novērtējums pēc 39 mēnešu ilgās novērošanas 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)
Pacienti ar atbildes reakciju	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Kopējā atbildes reakcija 95 % TI	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Pilnīga atbildes reakcija	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Daļēja atbildes reakcija	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabila slimība	20	22	14	15
Progresējoša slimība [‡]	1	8	2	6
Atbildes reakcijas ilguma mediāna (mēneši)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95 % TI)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Mediānā 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; 28,0)
Mediānā kopējā dzīvildze (mēneši)			33,4	NA
(95 % TI)			(18,1; NA)	(NA; NA)
Viena gada dzīvildzes rādītājs (95 % TI)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NA – nav aprēķināms.

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

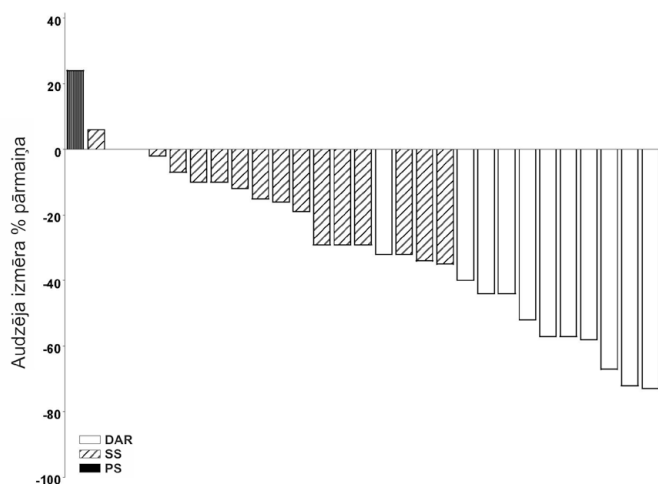
[†] Dati par vienu *mBCC* pacientu un četriem *laBCC* pacientiem nebija vērtējami vai trūka.

[‡] *laBCC* paraugkopā 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 fizikālās izmeklēšanas laikā atklāti bojājumi; 4) nemērķa bojājumu progresēšana saskaņā ar *RECIST*.

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

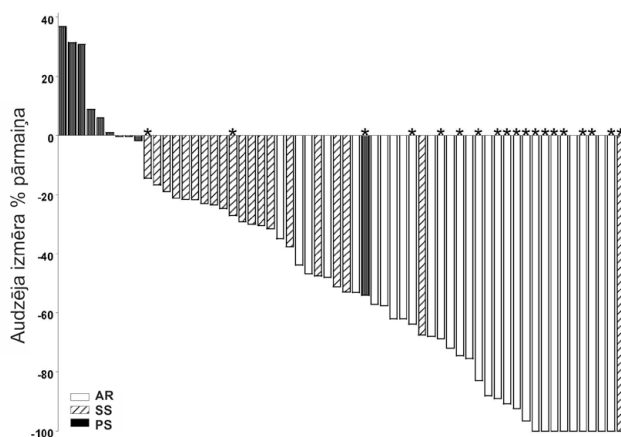
Kā parādīts diagrammās 1. un 2. attēlā, kas atspoguļo maksimālo mērķa bojājuma(-u) izmēra samazināšanos katram pacientam, lielākajai daļai pacientu abās paraugkopās konstatēja audzēja izmēra samazināšanos pēc neatkarīgas iestādes vērtējuma.

1. attēls. SHH4476g metastātiskas BCC paraugkopa



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 stabiliu slimību bija novērtēti tikai ne-mērķa bojājumi un vienu pacientu nebija iespējams novērtēt.

2. attēls. SHH4476g lokāli progresējošas BCC paraugkopa



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

Laiks līdz maksimālajam audzēja samazinājumam

Pacientiem, kuriem panāca audzēja samazināšanos, laika mediāna līdz maksimālajam audzēja samazinājumam bija 5,6 un 5,5 mēneši (pamatojoties uz neatkarīgas iestādes vērtējumu) attiecīgi pacientiem ar *laBCC* un *mBCC*. Saskaņā ar pētnieka vērtējumu laika mediāna vidējais laiks līdz maksimālajam audzēja samazinājumam bija 6,7 un 5,5 mēneši attiecīgi pacientiem ar *laBCC* un *mBCC*.

Sirds elektrofizioloģija

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

Pēcregistrācijas pētījuma rezultāti

Tika veikts pēcregistrācijas, atklāts, ne-salīdzinājuma, daudzcentru 2. fāzes klīniskais pētījums (MO25616), kurā tika iekļauti 1232 pacienti ar progresējošu BCC, no kuriem 1215 pacienti ar *laBCC*

(n = 1119) vai *mBCC* (n = 96) bija piemēroti efektivitātes un drošuma analīzei. *LaBCC* tika definēta kā ādas bojājumi, kas nebija piemēroti ķirurģiskai operācijai (neoperējami vai gadījumi, kad ķirurģiskas operācijas rezultātā rastos būtiskas deformācijas) un kuriem staru terapija bija neveiksmīga vai kontrindicēta. Metastātiska *BCC* tika definēta kā histoloģiski apstiprinātas distālas metastāzes. Pirms iekļaušanas klīniskā pētījumā *BBC* diagnoze tika apstiprināta histoloģiski. Pacientus ārstēja ar iekšķīgi lietojamu Erivedge devu 150mg dienā.

Visu pacientu vecuma mediāna bija 72 gadi. Vairums pacientu bija vīrieši (57 %); 8 % bija *mBCC*, bet 92 % - *laBCC*. Metastātiskas karcinomas paraugkopā vairums pacientu iepriekš jau bija saņēmuši ārstēšanu, tai skaitā ķirurģisku ārstēšanu (91 %), staru terapiju (62 %) un sistēmisku terapiju (16 %). Lokālās progresējošas karcinomas paraugkopā vairums pacientu iepriekš jau bija saņēmuši ārstēšanu, tai skaitā ķirurģisku ārstēšanu (85 %), staru terapiju (28 %) un sistēmisku terapiju (7 %). Terapijas ilguma mediāna visiem pacientiem bija 8,6 mēneši (robežās no 0 līdz 44,1).

Pacientiem ar izmērāmu un histoloģiski pierādītu slimību, kuri bija piemēroti efektivitātes izvērtēšanai, atbildes reakciju uz terapiju, izmantojot RECIST v1.1 kritērijus, novēroja 68,5 % un 36,9 % gadījumu attiecīgi *laBCC* un *mBCC* paraugkopās. Pacientiem ar apstiprinātu atbildes reakciju (pilnīgu vai daļēju), atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 23,0 mēneši (95 % TI: 20,4, 26,7) *laBCC* paraugkopā un 13,9 mēneši (95 % TI: 9,2, NN) *mBCC* paraugkopā. Pilnīgu atbildes reakciju sasniedza 4,8 % pacientu *mBCC* paraugkopā un 33,4 % *laBCC* paraugkopā. Daļēju atbildes reakciju sasniedza 32,1 % pacientu *mBCC* paraugkopā un 35,1 % *laBCC* paraugkopā.

Pediātriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Erivedge ir augsti caurlaidīgs savienojums ar vāju šķīdību ūdenī (*BCS* 2. klase). Erivedge vienreizējas devas vidējā (CV %) absolūtā biopieejamība ir 31,8 (14,5) %. Uzsūkšanās ir piesātināma, par ko liecina devai proporcionālas iedarbības palielināšanās trūkums 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 izklijas 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 brīvā 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. Domājams, ka vismodegiba metabolismu *in vivo* daļēji nodrošina CYP2C9.

Eliminācija

Pēc radioloģiski iezīmētu zāļu devas iekšķīgas lietošanas vismodegibs uzsūcas un tiek lēnām izvadīts, notiekot pamatzāļu metabolismam un ekskrēcijai, 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 devas iekšķīgas lietošanas vismodegiba terminālais

eliminācijas pusperiods ir aptuveni 12 dienas. Aprēķināts, ka stabilas koncentrācijas apstākļos pēc nepārtrauktas vismodeģiba lietošanas katru dienu tā šķietamais eliminācijas pusperiods ir četras dienas. Lietojot nepārtraukti, vismodeģiba kopējā koncentrācija plazmā uzkrājas trīskārši.

Vismodeģibs *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 klīniski nozīmīgi neietekmēja vismodeģiba līdzsvara koncentrāciju.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā izmantoja kombinētus datus par 121 vīrieti un 104 sievietēm, dzimums, domājams, neietekmēja vismodeģiba 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 analīzē.

Nieru darbības traucējumi

Pēc iekšķīgas lietošanas vismodeģiba ekskrecijas caur nierēm ir neliela (< 5 %). Tāpēc maz iespējams, ka viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi klīniski nozīmīgi ietekmēs vismodeģiba farmakokinētiku. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi pacientiem ar viegliem (pēc KVL koriģētais indeksētais CrCl no 50 līdz 80 ml/min, $n=58$) un vidēji smagiem (pēc KVL koriģētais CrCl no 30 līdz 50 ml/min, $n=16$) nieru darbības traucējumiem, viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmē vismodeģiba farmakokinētiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti.

Aknu darbības traucējumi

Vismodeģiba galvenais eliminācijas ceļš ir metabolisms aknās un sekrēcija žultī/zarnās. Klīniskā pētījumā pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (traucējumu smaguma pakāpi noteica pēc personas ASAT un kopējā bilirubīna līmeņa), pēc vairākām vismodeģiba devām pierādīts, ka pacientiem ar viegliem (NCI-ODWG kritēriji, $n=8$), vidēji smagiem (NCI-ODWG kritēriji, $n=8$) un smagiem (NCI-ODWG kritēriji, $n=3$) aknu darbības traucējumiem vismodeģiba farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas tā īpašībām personām ar normālu aknu darbību ($n=9$) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dati par farmakokinētiku pediātriskiem pacientiem nav pietiekami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Erivedge preklīniskās drošuma profilu vērtēja pelēm, žurkām un suņiem.

Atkārtotu devu toksicitāte

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

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti ar pelēm un žurkām. Iespējama kancerogenitāte konstatēta tikai žurkām, novērojot vienīgi labdabīgus folikulāros audzējus, tai skaitā pilomatrikomas un keratoakantomas, ja iedarbība bija attiecīgi $\geq 0,1$ reizes un $\geq 0,6$ reizes lielāka par AUC (0-24h) līdzsvara koncentrācijā no ieteicamās devas cilvēkiem. Nevienai sugai netika konstatēti ļaundabīgi audzēji. Erivedge klīniskos pētījumos par labdabīgiem folikulāriem audzējiem nav ziņots, un šīs atrades nozīme cilvēkiem nav skaidra.

Mutagenitāte

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

Fertilitāte

Īpaši šim mērķim veiktā vismodeģiba 26 nedēļu žurku fertilitātes pētījumā novēroja būtiski palielinātu sēklas pūslīšu absolūto masu un samazinātu prostatas absolūto masu. Turklāt tādiem orgāniem kā sēklinieka piedēklis, sēklinieka piedēkļa aste, sēklinieki un sēklas pūslīši būtiski bija palielināta attiecība starp orgāna masu un ķermeņa galīgo masu. Tajā pašā pētījumā, lietojot 100 mg/kg dienā, dozēšanas vai atlabšanas fāzes noslēgumā (kas atbilst 1,3 reizes lielākam laukumam par līdzsvara stāvokļa AUC0-24 h, lietojot cilvēkam ieteicamo devu) nekonstatēja tēviņu reproduktīvo orgānu histopatoloģiskas pārmaiņas un nenovēroja ietekmi uz tēviņu fertilitātes mērķa kritērijiem, tai skaitā uz kustīgo spermatozoīdu procentuālo daudzumu. Arī vismodeģiba vispārējās toksicitātes pētījumos līdz 26. nedēļai dzimumbriedumu sasniegušām žurkām un suņiem nekonstatēja nekādu ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem. Palielinātajam deģenerētu dzimumšūnu skaitam un hipospermijai dzimumbriedumu nesasnējušiem suņiem, ko novēroja, lietojot ≥ 50 mg/kg dienā, 4 nedēļu vispārējās toksicitātes pētījumā, bija nenoskaidrota saistība ar vismodeģiba lietošanu.

Speciālā 26 nedēļu vismodeģiba pētījumā par ietekmi uz žurku fertilitāti, ar vismodeģibu saistītu ietekmi uz mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, piemēram, samazinātu implantēšanās skaitu, procentuāli palielinātu pirmsimplantēšanās bojāeju skaitu un samazinātu mātīšu skaitu ar dzīvotspējīgiem embrijiem, novēroja, lietojot 100 mg/kg dienā, uzreiz pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Līdzīgas atrades netika konstatētas pēc 16 nedēļu atlabšanas perioda. Nenovēroja korelējošas histopatoloģiskas pārmaiņas. Kopējā iedarbība žurku mātītēm, lietojot 100 mg/kg, 1,2 reizes pārsniedz līdzsvara stāvokļa AUC0-24h, lietojot ieteikto devu cilvēkam. Vismodeģiba vispārējās toksicitātes 26 nedēļu pētījumā, lietojot 100 mg/kg dienā, novēroja arī samazinātu dzelteno ķermeņu skaitu; ietekme 8 nedēļu atlabšanas perioda beigās nebija izzudusi.

Teratogenitāte

Embriofetālās attīstības pētījumā, kurā grūsnām žurkām vismodeģibu 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, mātīšu augļiem novēroja anomālijas, tai skaitā kraniofaciālas anomālijas, atvērtu starpeni un iztrūkstošus un/vai saplūdušus pirkstus, lietojot lielākas devas embriju mirstība bija 100 %.

Postnatāla attīstība

Speciāli pētījumi, lai novērtētu vismodeģiba spēju ietekmēt postnatālu attīstību nav veikti. Taču augušo zobu neatgriezeniski defekti un augšstilba kaulu epifizeālo plātnīšu priekšlaicīga slēgšanās, kas novērota toksicitātes pētījumos ar žurkām, klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa gadījumā rada risku postnatālās attīstības laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliska celuloze

Laktozes monohidrāts

Nātrija laurilsulfāts

Povidons (K29/32)

Nātrija 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

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt zāles cieši noslēgtā pudelē, lai sargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudele ar bērniem neatveramu vāciņu, kas satur 28 cietās kapsulas. Katrā iepakojumā ir viena pudele. Pudeles vāciņš izgatavots no polipropilēna. Pudeles vāciņa iekšējais ieliktnis izgatavots no vaskotas celulozes un apvilkt ar alumīnija foliju.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

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

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/848/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013. gada 12. jūlijs.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

· **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

· **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

· **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms tirdzniecības uzsākšanas katrā dalībvalstī, Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar nacionālo kompetento iestādi par:

- veselības aprūpes speciālistu tiecamauditoriju;
- veidu kā paredzēts apkopot informāciju par Erivedge lietošanu un lietošanas atbilstību grūtniecības farmakovigilances programmai, kā arī par šīs programmas efektivitāti;
- veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem paredzēto izglītojošo materiālu formātu un saturu.

Uzsākot tirdzniecību, Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizplata Vēstule veselības aprūpes speciālistam, kurai jāsaturs šāda informācija:

- saskaņots pamata teksts;
- vietējās prasības, kas saskaņotas ar nacionālo kompetento iestādi:
 - zāļu piegāde;
 - pasākumi, kas nodrošina, ka visas atbilstošās darbības, kas jāveic pirms Erivedge izrakstīšanas un nozīmēšanas, ir veiktas.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam nepārtraukti jāpārlicinās, ka visiem ārstiem, kas varētu izrakstīt Erivedge, ir piegādāti šādi materiāli:

informācija par zālēm;
izglītojošs materiāls veselības aprūpes speciālistam;
atgādinājuma karte veselības aprūpes speciālistam;
izglītojošais materiāls pacientam;
atgādinājuma karte pacientam.

Erivedge izglītojošiem materiāliem veselības aprūpes speciālistam jāsaturs šādu galveno informāciju:

- kopsavilkums par Erivedge, tā reģistrētās indikācijas un devas;
- prasība informēt pacientus par Erivedge teratogēno risku un nepieciešamība izvairīties pakļaut augli šim riskam;
- Grūtniecības nepieļaušanas programmas apraksts un pacientu sadalījums atbilstoši dzimumam un reproduktīvajam potenciālam;
- informācija par ieteicamajām kontracepcijas metodēm gan sievietēm, gan vīriešiem;
- veselības aprūpes speciālista pienākumi saistībā ar Erivedge izrakstīšanu:
 - nepieciešamība sniegt visaptverošu padomu un konsultāciju pacientiem,
 - pārlicināties, ka pacients ir spējīgs izpildīt Erivedge drošas lietošanas nosacījumus,
 - nepieciešamība nodrošināt pacientus ar izglītojošajiem materiāliem un atgādinājuma karti pacientam;
- drošuma informācija reproduktīvā vecuma sievietēm
 - Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto ieteicamas kontracepcijas metodes (pat ja sievietei ir iestājusies amenoreja);
 - jāveic medicīniski kontrolētu grūtniecības testu ne vēlāk, kā septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī reizi mēnesī ārstēšanas laikā;
 - Erivedge lietošana ir jāpārtrauc, ja ir aizdomas, ka sievietei ir iestājusies grūtniecība;
 - pacientei ir nekavējoties jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam, ja ārstēšanas laikā viņai ir aizdomas, ka ir iestājusies grūtniecība;
- drošuma informācija vīriešiem
 - Erivedge lietošanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīrietim vienmēr jāizmanto prezervatīvs, ja partnere ir grūtniece vai reproduktīvā vecuma sieviete (pat tad, ja vīrietim ir veikta vazektomija);
 - pacientam ir nekavējoties jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam ja viņa partnerei iestājas grūtniecība laikā, kamēr viņš lieto Erivedge vai divu mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas;

- ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīrieši nedrīkst būt par spermas donoriem;
- nosacījumi grūtniecības gadījumā
 - norādījumi pārtraukt Erivedge lietošanu, ja ir aizdomas par grūtniecību;
 - nepieciešamība nosūtīt pacientu pie speciālista;
 - vietējās kontakta detaļas, lai paziņotu par aizdomām par grūtniecību;
 - grūtniecības ziņošanas forma;
- informēt pacientus, ka nedrīkst nodot asinis Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- atgādinājuma kartīte veselības aprūpes speciālistam, lai nodrošinātu, ka pacienti saņem piemērotu konsultāciju;
- nepieciešamība visiem pacientiem aizpildīt un parakstīt apliecinājuma veidlapu par konsultācijas saņemšanu, kura ir veselības aprūpes speciālista izglītojošo materiālu sastāvdaļa;
- nevēlamo blakusparādību ziņošanas formas;
- norādes par metodoloģiju, saskaņota ar Nacionālo kompetento iestādi, informācijas par Erivedge lietošanu un atbilstību grūtniecības farmakovigilances programmai apkopošanai.

Erivedge pacientu izglītojošiem materiāliem jāsatur šādu galveno informāciju:

- informācija pacientiem par Erivedge teratogēno risku un, ka to nedrīkst lietot grūtniecības laikā;
- informācija par pacientu atgādinājuma karti;
- nepieciešamība lietot ieteicamas kontracepcijas metodes un to definīcija ;
- nacionāli vai citi īpašie nosacījumi Erivedge zāļu izsniegšanai;
- Erivedge nedrīkst dot citām personām;
- informācija par neizlietoto zāļu iznīcināšanu;
- nepieciešamība uzglabāt Erivedge kapsulas bērniem neredzamā un nepieejamā vietā;
- pacienti nedrīkst nodot asinis Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- pacientes nedrīkst barot bērnu ar krūti Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- pacientam jāinformē veselības aprūpes speciālistu par jebkurām blakusparādībām;
- informācija reproduktīvā vecuma sievietēm
 - grūtniecības nepieļaušanas programmas apraksts,
 - Erivedge lietošanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas jāizmanto ieteicamas kontracepcijas metodes,
 - jāveic medicīniski kontrolētu grūtniecības testu ne vēlāk, kā septiņu dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī reizi mēnesī ārstēšanas laikā,
 - Erivedge lietošana ir jāpārtrauc, ja ir aizdomas, ka ir iestājusies grūtniecība,
 - pacientei ir nekavējoties jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam, ja ārstēšanas laikā viņai ir aizdomas, ka ir iestājusies grūtniecība;

- informācija vīriešiem
 - Erivedge lietošanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīrietim vienmēr jāizmanto prezervatīvs, ja partnere ir grūtniece vai reproduktīvā vecuma sieviete (pat tad, ja vīrietim ir veikta vazektomija),
 - pacientam ir nekavējoties jāpastāsta savam veselības aprūpes speciālistam ja viņa partnerei iestājas grūtniecība,
 - ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas vīriešiem nav atļauts būt par spermas donoriem.

Veselības aprūpes specialista atgādinājuma kartei ir jāsaturs šāda galvenā informācija:

- informācija sievietēm par reproduktīvo potenciālu
 - nepieciešamība veikt grūtniecības testu ik mēnesi, pat amenorejas gadījumā;
 - adekvātas kontracepcijas nepieciešamība ārstēšanas laikā un 24 mēnešus pēc ārstēšanas ar Erivedge pārtraukšanas;
 - nedrīkst barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Erivedge un 24 mēnešus pēc ārstēšanas ar Erivedge pārtraukšanas;
- informācija vīriešiem
 - nepieciešamība lietot prezervatīvu dzimumattiecību laikā ar sievieti ārstēšanas laikā ar Erivedge un 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
 - nenodot spermu ārstēšanas laikā ar Erivedge un 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- pacientam nekavējoši jāziņo veselības aprūpes speciālistam par aizdomām par grūtniecību sievietei, kas saņem ārstēšanu vai vīrieša, kas saņem ārstēšanu, partnerei sievietei;
 - veselības aprūpes speciālistam jānosaka grūtniecības esamību, jākonsultē pacients par teratogēno risku un jānosūta pacients konsultācijai pie speciālista;
 - veselības aprūpes speciālistam jāziņo reģistrācijas apliecības īpašniekam par apstiprinātu grūtniecību;
- atgādināt pacientam atgriezt neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas pabeigšanas (iznīcināšana ir atkarīga no vietējām prasībām);
- atgādināt pacientam nenodot asinis ārstēšanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Pacienta atgādinājuma kartei ir jāsaturs šāda galvenā informācija:

- prasība informēt pacientu par Erivedge teratogēno risku un nepieciešamību izvairīties pakļaut augli šim riskam;
- nenodot asinis ārstēšanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
- informācija sievietēm ar reproduktīvo potenciālu
 - nepieciešamība veikt grūtniecības testu katru mēnesi;
 - nepieciešamība veikt atbilstošus kontracepcijas pasākumus;
 - nepieciešamība nekavējoši kontaktēties ar veselības aprūpes speciālistu aizdomu gadījumā par grūtniecību ārstēšanās laikā un 24 mēnešus pēc ārstēšanas;

- informācija vīriešiem
 - nepieciešamība lietot prezervatīvu dzimumattiecību laikā ar sievieti;
 - nenodot spermu ārstēšanas laikā ar Erivedge un 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas;
 - nepieciešamība nekavējoties pastāstīt savam veselības aprūpes speciālistam, ja ir aizdomas, ka viņa partnerei iestājas grūtniecība laikā, kamēr viņš lieto Erivedge vai divu mēnešu laikā pēc pēdējās devas lietošanas;
- atgādināt pacientam atgriezt neizlietotās kapsulas pēc ārstēšanas pabeigšanas (iznīcināšana ir atkarīga no vietējām prasībām);
- kontakttelefona numurs neatliekamajos gadījumos.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Erivedge 150 mg cietās kapsulas
vismodegibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 150 mg vismodegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas nedrīkst saspiest, atvērt vai sakošļāt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Smaigu iedzimtu defektu risks
Nelietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā
Jums jāievēro Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C
Uzglabāt zāles cieši noslēgtā pudelē, lai sargātu no mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Ārstēšanas beigās neizlietotās kapsulas jāatdod

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/848/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

erivedge

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Erivedge 150 mg cietās kapsulas
vismodegibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 150 mg vismodegiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Kapsulas nedrīkst saspiest, atvērt vai sakošļāt
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Smaigu iedzimtu defektu risks
Nelietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā
Jums jāievēro Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmas prasības

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C

Uzglabāt zāles cieši noslēgtā pudelē, lai sargātu no mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Ārstēšanas beigās neizlietotās kapsulas jāatdod

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/848/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Erivedge 150 mg cietās kapsulas *vismodegibum*

Erivedge var izraisīt smagus iedzimtus defektus. Tas var izraisīt bērna nāvi pirms dzemdībām vai drīz pēc tām. Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība. Jums jāievēro šajā lietošanas instrukcijā aprakstītie ieteikumi par kontrācepciju.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Erivedge un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Erivedge lietošanas
3. Kā lietot Erivedge
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Erivedge
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Erivedge un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir Erivedge

Erivedge ir zāles vēža ārstēšanai un satur aktīvo vielu vismodegibu.

Kādam nolūkam Erivedge lieto

Erivedge lieto, lai ārstētu pieaugušos ar ādas vēža veidu, ko sauc par progresējošu bazālo šūnu karcinomu. Tās lieto, kad vēzis:

- ir izplatījies uz citām Jūsu ķermeņa daļām (sauc par „metastātisku” bazālo šūnu karcinomu);
- ir izplatījies uz tuvākajiem apvidiem (sauc par „lokāli progresējošu” bazālo šūnu karcinomu) un Jūsu ārsts nolemj, ka ārstēšanai nav piemērota operācija vai apstarošana.

Kā Erivedge darbojas

Bazālo šūnu karcinoma attīstās tad, kad tiek bojāta normālo ādas šūnu DNS, un organisms nespēj novērst bojājumus. Šie bojājumi var izmainīt dažu olbaltumvielu darbību šūnās. Bojātās šūnas kļūst par vēža šūnām, kas sāk augt un dalīties. Erivedge ir pretvēža līdzeklis, kas darbojas, kontrolējot vienu no galvenajām ar bazālo šūnu karcinomu saistītajām olbaltumvielām. Tas var palēnināt vai apturēt vēža šūnu augšanu vai tās nonāvēt. Līdz ar to var samazināties Jūsu ādas vēža lielums.

2. Kas Jums jāzina pirms Erivedge lietošanas

Izlasiet specifiskos no ārsta saņemtos norādījumus, īpaši par Erivedge ietekmi uz nedzimušu bērnu.

Rūpīgi izlasiet un ievērojiet no sava ārsta saņemtajā pacienta brošūrā un atgādinājuma kartītē sniegtos norādījumus.

Nelietojiet Erivedge šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret vismodeģibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **grūtniecība**, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību ārstēšanas laikā vai 24 mēnešu laikā pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas, jo Erivedge var kaitēt Jūsu bērnam vai izraisīt vēl nedzimušā bērna nāvi;
- ja **barojat bērnu ar krūti** vai plānojat to darīt ārstēšanas laikā, vai 24 mēnešu laikā pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas, jo nav zināms, vai Erivedge var izdalīties Jūsu pienā un kaitēt Jūsu bērnam;
- ja Jums var iestāties grūtniecība, bet Jūs nespējat vai nevēlaties ievērot nepieciešamos grūtniecības nepieļaušanas pasākumus, kas uzskaitīti **Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmā**;
- ja lietojat arī asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātus – ārstniecības augu preparātu, ko lieto depresijas ārstēšanai (skatīt “Citas zāles un Erivedge”).

Vairāk informācijas par šiem jautājumiem ir sadaļās “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte” un “Kontracepcija — vīriešiem un sievietēm”.

Nelietojiet šīs zāles, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Erivedge lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Erivedge lietošanas, ja Jums ir jautājumi par šajā sadaļā sniegto informāciju:

- Jūs nedrīkstat nodot asinis ārstēšanas laikā un 24 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas;
- ja esat vīrietis, Jūs ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas nedrīkstat būt spermas donors;
- ziņots par nopietnām ādas blakusparībām saistībā ar Erivedge terapiju. Ja Jūs ievērojat kādu no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām, pārtrauciet lietot Erivedge un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību;
- ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu āda attiecībā uz vēža formu, ko dēvē par “ādas plakanšūnu karcinomu” (*SCC*). Nav zināms, vai *SCC* ir saistīta ar Erivedge lietošanu. Parasti šāda veida bojājumi rodas uz saules staru iedarbības rezultātā bojātas ādas. Tie paliek lokāli un ir ārstējami. Ja pamanāt kādas ādas pārmaiņas, pastāstiet par tām savam ārstam;
- nekad nedodiet šīs zāles nevienam citam. Ārstēšanas beigās Jums ir jāatdod neizlietotās kapsulas. Par to, kur nodot šīs kapsulas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Bērni un pusaudži

Erivedge lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama, jo nav zināms, vai tas ir drošs vai efektīvs šajā vecuma grupā. Erivedge var nomākt kaulu augšanu un izraisa pāragru pubertātes rašanos (meitenēm – pirms 8 gadu vecuma un zēniem – pirms 9 gadu vecuma). Tas var turpināties arī pēc Erivedge lietošanas pārtraukšanas. Šo zāļu pētījumos ar dzīvniekiem novērotas ar augošiem zobiem un kauliem saistītas problēmas.

Citas zāles un Erivedge

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz recepšu un bezrecepšu zālēm, vitamīniem un augu izcelsmes zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Erivedge iedarbību vai palielināt blakusparādību iespējamību. Erivedge var arī ietekmēt citu zāļu iedarbību.

Īpaši svarīgi ir pastāstīt savam ārstam, ja lietojat jebkuras no tālāk minētajām zālēm:

- rifampicīns – lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- karbamazepīns un fenitoīns – lieto epilepsijas gadījumā;

- ezetimībs un tādi statīni kā atorvastatīns, fluvastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns un simvastatīns – lieto paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumā;
- bosentāns, glibenklamīds, repaglinīds, valsartāns;
- topotekāns – lieto noteiktu vēža veidu ārstēšanai;
- sulfasalazīns – lieto noteiktu iekaisuma slimību ārstēšanai; un īpaši
- asinszāle (*Hypericum perforatum*) – ārstniecības augu preparāts, ko lieto depresijas ārstēšanai, jo to nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Erivedge.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Nelietojiet Erivedge, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību ārstēšanas laikā, vai 24 mēnešu laikā pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas.

Jums nekavējoties jāpārtrauc ārstēšanās un jāinformē ārsts, ja Jums ir izpalikušas mēnešreizes vai Jums šķiet, ka tās ir izpalikušas, kā arī tad, ja Jums ir neparasta menstruālā asiņošana vai, ja Jums ir aizdomas, ka Jums ir iestājusies grūtniecība. Ja ārstēšanās laikā ar Erivedge Jums iestājas grūtniecība, Jums nekavējoties jāpārtrauc zāļu lietošana un jāinformē ārsts.

Erivedge var izraisīt smagus iedzimtus defektus. Tas var izraisīt nedzimuša bērna bojāeju. No ārsta saņemtajos īpašajos norādījumos (Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmā) ir precīza informācija par Erivedge ietekmi uz nedzimušo bērnu.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un 24 mēnešus pēc šo zāļu pēdējās devas lietošanas. Nav zināms, vai Erivedge var izdalīties mātes pienā un kaitēt bērnam.

Fertilitāte

Erivedge var ietekmēt sievietes spēju radīt bērnus. Dažām sievietēm, kuras lietoja Erivedge, izzuda mēnešreizes. Ja tā notiek arī Jums, nav zināms, vai mēnešreizes varētu atjaunoties. Konsultējieties ar ārstu, ja nākotnē vēlaties bērnus.

Kontracepcija – vīriešiem un sievietēm

Sievietēm, kuras lieto Erivedge

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pajautājiet ārstam, vai Jums var iestāties grūtniecība. Pat, ja Jums vairs nav mēnešreizu, ir svarīgi pajautāt ārstam, vai ir kāda iespējamība, ka Jums varētu iestāties grūtniecība.

Ja Jums var iestāties grūtniecība:

- Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai Jums neiestātos grūtniecība Erivedge lietošanas laikā;
- jālieto divi kontracepcijas līdzekļi – viena ļoti efektīva metode un viena barjermetode (lūdzu, skatīt piemērus tālāk);
- Jums jāturpina lietot kontracepcijas līdzekļus 24 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas, jo Erivedge var saglabāties Jūsu organismā līdz 24 mēnešiem ilgi pēc pēdējās devas lietošanas.

Ieteicamā kontracepcijas metode: konsultējieties ar ārstu par divām piemērotākajām kontracepcijas metodēm. 糲

糲

Izmantojiet vienu augsti efektīvu metodi, piemēram,

- kontracepcijas līdzekļa depo injekciju;
- intrauterīnu ierīci (spirāli jeb IUI);
- ķirurģisku sterilizāciju.

Jums jāizmanto arī barjermetode, piemēram:

- prezervatīvs (ar spermicīdu, ja pieejams);
- diafragma (ar spermicīdu, ja pieejama).

Ārsts Jums veiks grūtniecības testu:

- ne agrāk, kā septiņas dienas pirms ārstēšanas uzsākšanas – lai pārliecinātos, ka Jums jau nav grūtniecība;
- reizi mēnesī ārstēšanas laikā.

Jums nekavējoties jāpastāsta ārstam, ja ārstēšanas laikā vai 24 mēnešu laikā pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas:

- Jūs domājat, ka Jūsu lietotā kontracepcijas metode kāda iemesla dēļ nav nodrošinājusi pietiekamu aizsardzību;
- Jums izzūd mēnešreizes;
- Jūs pārtraucat pretapaugļošanās līdzekļu lietošanu;
- Jums jāmaina pretapaugļošanās līdzeklis.

Vīriešiem, kuri lieto Erivedge

Erivedge var nonākt spermā. Stājoties dzimumattiecībās ar sievieti, vienmēr lietojiet prezervatīvu (ar spermicīdu, ja pieejams), pat tad, ja ir veikta vazektomija. Lietojiet to ārstēšanas laikā un divus mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas.

Visā ārstēšanās laikā un divus mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas, Jūs nedrīkstat būt spermas donors.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Erivedge nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, lietot dažādus instrumentus vai apkalpot mehānismus. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu.

Erivedge satur laktozi un nātriju

Erivedge satur cukura veidu, ko sauc par laktozi. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā kapsulā, t. i., tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lieto Erivedge

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Šo zāļu lietošana

Ieteicamā deva ir viena kapsula katru dienu.

- Norijiet kapsulu veselā veidā, uzdzerot ūdeni.
- Nesaspiediet, neatveriet un nesakodiet kapsulu, lai izvairītos no neparedzētas kapsulas satura iedarbības.
- Erivedge var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Erivedge vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Erivedge vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Erivedge

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, bet atsāciet lietošanu ar nākamo plānoto devu.

Ja pārtraucat lietot Erivedge

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, pirms tam nekonsultējoties ar ārstu, jo tas var mazināt ārstēšanas efektivitāti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, Erivedge var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Erivedge var izraisīt smagas iedzimtas patoloģijas. Tas var izraisīt arī bērna nāvi pirms dzemdībām vai drīz pēc tām. Šo zāļu lietošanas laikā Jums nedrīkst iestāties grūtniecība (skatīt 2. apakšpunktu “Nelietojiet Erivedge šādos gadījumos” un “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Pārējās blakusparādības uzskaitītas atkarībā no to smaguma un biežuma:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- menstruāciju izzušana reproduktīvā vecuma sievietēm;
- ēstgribas zudums un ķermeņa masas zudums;
- nogurums;
- muskuļu spazmas;
- caureja;
- matu izkrišana (alopēcija);
- izsitumi;
- garšas sajūtas pārmaiņas vai pilnīgs garšas sajūtas zudums;
- aizcietējums;
- vemšana vai slikta dūša;
- kuņģa darbības vai gremošanas traucējumi;
- locītavu sāpes;
- sāpes (vispārējas) vai sāpes rokās, kājās;
- nieze.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes krūškurvī, mugurā vai sānos;
- enerģijas trūkums vai vājums (astēnija);
- organisma šķidrums zudums (dehidratācija);
- muskuļu, cīpslu, saišu un kaulu sāpes;
- sāpes vēderā;
- garšas sajūtas zudums;
- patoloģiska matu augšana;
- skropstu izkrišana (madaroze);
- izmaiņas asins analīžu rezultātos, kas ietver paaugstinātus aknu analīžu rezultātus vai paaugstinātus kreatīnfosfokināzes (galvenokārt muskuļaudos esošas olbaltumvielas) analīžu rezultātus.

Biežums nav zināms

- nomākta kaulu augšana (epifīžu priekšlaicīga slēgšanās);
- priekšlaicīga pubertāte (pāragra pubertāte);
- aknu bojājums;
- nopietnas ādas reakcijas:
- sarkani, mērķim līdzīgi plankumi vai cirkulāri laukumi, bieži ar pūslīti centrā, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz ārējiem dzimumorgāniem un acīs. Pirms šādām ādas reakcijām parasti rodas drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, drudzis un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai paaugstināta jutība pret zālēm);
- plaši sarkani, zvīņveida izsitumi ar zemādas pacēlumiem un pūšļiem, kopā ar drudzi, kas rodas terapijas sākumā (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt Erivedge

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc "EXP" vai „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
- Uzglabāt zāles cieši noslēgtā pudelē, lai sargātu no mitruma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos.
- Ārstēšanas beigās visas neizlietotās kapsulas jāatdod. Tas novērsīs neatbilstošu lietošanu un palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Par to, kur nodot šīs zāles, konsultējieties ar savu farmaceitu vai ārstu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Erivedge satur

- Aktīvā viela ir vismodegībs. Viena cietā kapsula satur 150 mg vismodegība.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: mikrokristāliska celuloze, laktozes monohidrāts, nātrijs laurilsulfāts, povidons (K29/32), nātrijs cietes glikolāts (A tips), talks un magnija stearāts.
 - Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds, želatīns.
 - Apdrukas tinte: šellakas glazūra un melnais dzelzs oksīds (E172).

Erivedge ārējais izskats un iepakojums

Kapsulām ir sārtas krāsas necaurspīdīgs korpuss ar apzīmējumu „150 mg” un pelēks vāciņš ar melnas pārtikas tintes uzdruku „VISMO”. Tās ir pieejamas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu pa 28 kapsulām. Katrā iepakojumā ir viena pudele.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Erivedge grūtniecības nepieļaušanas programmas ietvaros visi pacienti saņems:

- pacienta brošūru;
- pacienta atgādinājuma karti.

Lūdzam meklēt papildinformāciju šajos dokumentos.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par vismodegiba PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Kopumā ziņots par septiņiem smagu ādas nevēlamo blakusparādību (*severe cutaneous adverse reactions; SCAR*) gadījumiem. Pamatojoties uz klīniskām un pataloģiskām iezīmēm, un saderīgu saistību laikā, vismaz vienam Stīvensa-Džonsona sindroma/ toksiskās epidermas nekrolīzes (*SJS/TEN*) gadījumam, diviem zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS*) gadījumiem un vienam akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes (*AGEP*) gadījumam pastāv cēloņsakarība ar ārstēšanu. Kaut identificēto gadījumu skaits ir ierobežots, reakcijas ir nopietnas un to saistība ar vismodegību ir ticama. Tāpēc PRAC iesaka attiecīgi atjaunot zāļu informāciju.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par vismodegību, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu vismodegību, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.