

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erivedge 150 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 150 mg de vismodegib.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 71,5 mg de lactose monohidratada por cápsula.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Corpo opaco rosa marcado com “150 mg” e cabeça opaca cinzenta marcada com “VISMO” a tinta preta. O tamanho da cápsula é “Tamanho 1” (dimensões 19,0 x 6,6 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Erivedge é indicado para o tratamento de doentes adultos com:

- carcinoma basocelular metastático sintomático
- carcinoma basocelular localmente avançado inadequado para cirurgia ou radioterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Erivedge deve ser prescrito somente por ou sob a supervisão de um médico especialista com experiência na gestão das indicações aprovadas.

Posologia

A dose recomendada é uma cápsula de 150 mg administrada uma vez por dia.

Omissão de doses

Se uma dose for omitida, os doentes devem ser instruídos a não tomar a dose omitida, mas a retomar o tratamento com a dose seguinte.

Duração do tratamento

Nos ensaios clínicos, o tratamento com Erivedge foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Foram permitidas interrupções no tratamento de até 4 semanas com base na tolerabilidade individual.

O benefício da continuação do tratamento deve ser avaliado regularmente. A duração ótima da terapêutica varia para cada doente.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose nos doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2). De um número total de 138 doentes de 4 ensaios clínicos com Erivedge no carcinoma basocelular avançado, aproximadamente 40 % dos doentes tinham idade ≥ 65 anos, não tendo sido encontradas diferenças na segurança e eficácia entre estes doentes e os doentes mais jovens.

Compromisso renal

Não se espera que o compromisso renal ligeiro a moderado impacte a eliminação de vismodegib e não é necessário ajustar a dose. Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave são muito limitados. Os doentes com compromisso renal grave devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a reações adversas.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave definido com base nos critérios para compromisso hepático do *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)*:

- ligeiro: bilirrubina total (TB) \leq limite superior normal (UNL), aspartato aminotransferase (AST) $>$ ULN ou $ULN < TB \leq 1,5x$ ULN, AST qualquer valor
- moderado: $1,5 x$ ULN $< TB < 3 x$ ULN, AST qualquer valor
- grave: $3 x$ ULN $< TB < 10 x$ ULN, AST qualquer valor

(ver secção 5.2)

População pediátrica

A segurança e eficácia de Erivedge em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

Por questões de segurança (ver secções 4.4 e 5.3), este medicamento não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Modo de administração

Erivedge destina-se a administração por via oral. As cápsulas têm de ser engolidas inteiras com água, com ou sem alimentos (ver secção 5.2). As cápsulas não podem ser abertas, de modo a evitar a exposição não intencional de doentes e prestadores de cuidados de saúde.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres que estejam grávidas ou a amamentar (ver secções 4.4. e 4.6).
- Mulheres com potencial para engravidar que não cumpram com o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge (ver secções 4.4 e 4.6).
- Coadministração da erva de S. João (*Hypericum perforatum*) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Morte embriofetal ou defeitos congénitos graves

Erivedge pode causar morte embriofetal ou defeitos congénitos graves quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 4.6). Os inibidores da via Hedgehog (ver secção 5.1), tal como vismodegib, têm demonstrado ser embriotóxicos e/ou teratogénicos em múltiplas espécies animais e podem causar malformações graves, incluindo anomalias craniofaciais, defeitos da linha média e defeitos nos membros (ver secção 5.3). Erivedge não pode ser utilizado durante a gravidez.

Critérios para a Mulher com Potencial para Engravidar (MPE)

Uma MPE é definida no Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge como:

- Uma mulher sexualmente madura que
 - tenha tido períodos menstruais em qualquer altura durante os 12 meses consecutivos anteriores,
 - não tenha sido submetida a histerectomia ou a ooforectomia bilateral, ou que não apresente uma insuficiência ovárica prematura permanente clinicamente confirmada,
 - não tenha genótipo XY, síndrome de Turner, ou agenesia uterina,
 - fique amenorreica após terapêutica oncológica, incluindo o tratamento com Erivedge.

Aconselhamento

Para a MPE

Erivedge é contraindicado na MPE que não cumpra com o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge.

Uma MPE tem que compreender que:

- Erivedge expõe o feto a um risco teratogénico,
- Não pode tomar Erivedge se estiver grávida ou planejar engravidar,
- Tem de ter um teste de gravidez, com resultado negativo, realizado por um prestador de cuidados de saúde num dos 7 dias antes do início do tratamento com Erivedge,
- Tem de ter um teste de gravidez, com resultado negativo, mensalmente durante o tratamento, mesmo que tenha ficado amenorreica,
- Não pode engravidar enquanto tomar Erivedge e durante 24 meses após a sua última dose,
- Tem de ser capaz de cumprir com medidas contraceptivas eficazes,
- Tem de usar 2 métodos de contraceção recomendados (ver abaixo a secção “Contraceção” e a secção 4.6) enquanto tomar Erivedge, a menos que se comprometa a não ter relações sexuais (abstinência),
- Tem de informar o seu prestador de cuidados de saúde se durante o tratamento e até 24 meses após a sua última dose, ocorrer alguma das seguintes situações:
 - Se ficar grávida ou pensar que, por qualquer razão, possa estar grávida,
 - Se o seu período menstrual previsto falhar,
 - Se parar de fazer contraceção, a menos que se comprometa a não ter relações sexuais (abstinência),
 - Se necessitar de mudar a contraceção durante o tratamento,
- Não pode amamentar enquanto tomar Erivedge e durante 24 meses após a última dose.

Para os homens

O vismodegib está presente no sémen. De modo a evitar uma potencial exposição fetal durante a gravidez, um doente do sexo masculino tem que compreender que:

- Erivedge expõe o feto a um risco teratogénico caso tenha atividade sexual não protegida com uma mulher grávida,
- Tem de utilizar a contraceção recomendada sempre (ver abaixo a secção “Contraceção” e a secção 4.6),
- Informará o seu prestador de cuidados de saúde se a sua parceira engravidar enquanto ele toma Erivedge ou durante os 2 meses após a sua última dose.

Para os prestadores de cuidados de saúde

Os prestadores de cuidados de saúde devem educar os doentes de modo a que estes compreendam e aceitem todas as condições do Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge.

Contraceção

MPE

As doentes do sexo feminino têm de usar dois métodos de contraceção recomendados, incluindo um método de elevada eficácia e um método barreira durante a terapêutica com Erivedge e até 24 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Homens

Os doentes do sexo masculino têm de utilizar sempre o preservativo (com espermicida, se disponível), mesmo depois de uma vasectomia, ao terem relações sexuais com uma parceira enquanto tomam Erivedge e até 2 meses após a última dose (ver secção 4.6).

Teste de gravidez

Na MPE deve ser realizado um teste de gravidez medicamente supervisionado por um prestador de cuidados de saúde no prazo de 7 dias antes do início do tratamento e mensalmente durante o tratamento. Os testes de gravidez devem ter uma sensibilidade mínima de 25 mUI/mL, conforme a disponibilidade local. As doentes que apresentem amenorreia durante o tratamento com Erivedge devem continuar a realizar o teste de gravidez mensalmente enquanto estiverem em tratamento.

Restrições de prescrição e dispensa para MPE

A prescrição e dispensa iniciais de Erivedge devem ocorrer no máximo 7 dias após um teste de gravidez com resultado negativo (dia do teste de gravidez = dia 1). A prescrição de Erivedge deve ser limitada a 28 dias de tratamento e a continuação do tratamento requer uma nova prescrição.

Material educacional

De modo a apoiar os prestadores de cuidados de saúde e os doentes a evitar a exposição embrionária e fetal ao Erivedge, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado irá fornecer materiais educacionais (Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge) para enfatizar os riscos potenciais associados à utilização de Erivedge.

Efeitos no desenvolvimento pós-natal

A fusão epifisária prematura e puberdade precoce têm sido notificadas em doentes pediátricos expostos a Erivedge. Devido ao tempo de semivida de eliminação do fármaco, estes acontecimentos podem ocorrer ou progredir após descontinuação do tratamento. Em espécies animais, o vismodegib demonstrou causar alterações irreversíveis graves no crescimento dos dentes (degeneração/necrose dos odontoblastos, formação de quistos cheios de fluido na polpa dental, ossificação do canal da raiz e hemorragia) e fecho da placa epifisária de crescimento. As observações de fusão prematura das epífises indicam um potencial risco de estatura baixa e deformações nos dentes de bebés e crianças (ver secção 5.3).

Doação de sangue

Os doentes não devem doar sangue enquanto tomam Erivedge e até 24 meses após a última dose.

Doação de sêmen

Os doentes do sexo masculino não devem doar sêmen enquanto tomam Erivedge e até 2 meses após a última dose.

Interações

O tratamento concomitante com fortes indutores do CYP (por exemplo rifampicina, carbamazepina ou fenitoína) deve ser evitado, uma vez que não pode ser excluído o risco de diminuição das concentrações plasmáticas e da eficácia de vismodegib (ver também secção 4.5).

Reações adversas cutâneas graves

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SJS/TEN), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP), que podem ser fatais, durante a utilização pós-comercialização (ver secção 4.8). Se o doente desenvolveu alguma dessas reações com a utilização de vismodegib, o tratamento com vismodegib não deve, em qualquer momento, ser reiniciado nesse doente.

Carcinoma espinhocelular (CEC) cutâneo

Os doentes com carcinoma basocelular avançado têm um risco aumentado de desenvolverem CEC cutâneo. Têm sido notificados casos de CEC cutâneo em doentes com carcinoma basocelular avançado tratados com Erivedge. Não foi determinado se o CEC cutâneo está relacionado com o tratamento com

Erivedge. Por conseguinte, todos os doentes devem ser monitorizados periodicamente enquanto tomam Erivedge e o CEC cutâneo deve ser tratado de acordo o tratamento padrão.

Precauções adicionais

Os doentes devem ser instruídos a nunca dar este medicamento a outra pessoa. Quaisquer cápsulas não utilizadas no fim do tratamento devem ser imediatamente eliminadas pelo doente de acordo com as exigências locais (por exemplo, pela devolução das cápsulas ao farmacêutico ou médico, se aplicável).

Excipientes

As cápsulas de Erivedge contêm lactose monohidratada. Os doentes que apresentem problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp, ou má absorção da glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de medicamentos concomitantes no vismodegib

Não são esperadas interações farmacocinéticas (PK) clinicamente significativas entre vismodegib e agentes que aumentam o pH. Os resultados de um estudo clínico demonstraram uma diminuição de 33% nas concentrações de vismodegib livre após 7 dias de tratamento em associação com 20 mg de rabeprazol (um inibidor da bomba de prótons) administrado 2 horas antes de cada administração de vismodegib. Não se espera que esta interação seja clinicamente significativa.

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegib e inibidores do CYP450. Os resultados de um estudo clínico demonstraram um aumento de 57% nas concentrações de vismodegib livre após 7 dias de tratamento em associação com 400 mg diários de fluconazol (um inibidor moderado do CYP2C9), mas não se espera que esta interação seja clinicamente significativa. A associação com 200 mg diários de itraconazol (um inibidor potente do CYP3A4) não influenciou a AUC_{0-24h} de vismodegib após 7 dias de tratamento em voluntários saudáveis.

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre vismodegib e inibidores da gp-P. Os resultados de um estudo clínico demonstraram a inexistência de interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o vismodegib e itraconazol (um inibidor potente da glicoproteína-P) em voluntários saudáveis.

A exposição de vismodegib pode ser menor quando o vismodegib é administrado com indutores CYP (rifampicina, carbamazepina, fenitoína ou erva de S. João) (ver secções 4.3 e 4.4).

Efeitos de vismodegib nos medicamentos concomitantes

Contracetivos esteroides

Os resultados de um estudo de interação fármaco-fármaco realizado em doentes oncológicos demonstraram que a exposição sistémica do etinilestradiol e noretindrona não é alterada quando coadministrados com vismodegib. No entanto, a duração do estudo de interação foi de apenas 7 dias e não pode ser excluído que o vismodegib num tratamento mais prolongado atue como indutor das enzimas que metabolizam os contracetivos esteroides. A indução pode originar diminuições na exposição sistémica dos contracetivos esteroides e, deste modo, redução da eficácia contracetiva.

Efeitos em enzimas e transportadores específicos

Os estudos *in vitro* indicam que o vismodegib tem o potencial de agir como inibidor da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Não estão disponíveis dados de interação *in vivo*. Não se pode excluir que o vismodegib pode levar ao aumento da exposição dos medicamentos transportados por esta proteína, tais como a rosuvastatina, topotecano e sulfassalazina. A administração concomitante deve ser realizada com precaução e pode ser necessário o ajuste de dose.

Não são esperadas interações farmacocinéticas clinicamente significativas entre o vismodegib e substratos do CYP450. *In vitro*, o CYP2C8 foi a isoforma CYP mais sensível à inibição pelo vismodegib. No entanto, os resultados de um estudo de interação fármaco-fármaco realizado em doentes oncológicos demonstraram que a exposição sistémica da rosiglitazona (um substrato do CYP2C8) não é alterada quando coadministrada com vismodegib. Assim, a inibição *in vivo* das enzimas CYP pelo vismodegib pode ser excluída.

In vitro, o vismodegib é um inibidor do OATP1B1. Não se pode excluir que o vismodegib pode aumentar a exposição aos substratos do OATP1B1, p.ex. bosentano, ezetimiba, glibenclamida, repaglinida, valsartan e estatinas. Em particular, devem ser tomadas precauções se vismodegib for administrado em combinação com qualquer estatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com Potencial para Engravidar (MPE)

Devido ao risco de morte embriofetal ou defeitos congénitos graves causados por vismodegib, as mulheres em tratamento com Erivedge não podem estar grávidas ou engravidar durante o tratamento e até 24 meses após a última dose (ver secções 4.3 e 4.4).

Erivedge está contraindicado na MPE que não cumpra com o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge.

Em caso de gravidez ou omissão de períodos menstruais

Se a doente engravidar, não apresentar um período menstrual, ou suspeitar por qualquer razão que possa estar grávida, deve notificar o seu médico assistente imediatamente.

A falta persistente da menstruação durante o tratamento com Erivedge deve ser assumida como indicador de gravidez até avaliação médica e confirmação.

Contraceção em mulheres e homens

Mulheres com Potencial para Engravidar (MPE)

A MPE tem de ser capaz de cumprir com medidas de contraceção eficazes. Tem de usar dois métodos de contraceção recomendados, incluindo um método de elevada eficácia e um método barreira durante a terapêutica com Erivedge e até 24 meses após a última dose. A MPE, cuja menstruação é irregular ou se encontra interrompida, tem de seguir todos os conselhos de contraceção eficaz.

Homens

O vismodegib está presente no sémen. De modo a evitar a potencial exposição fetal durante a gravidez, os doentes do sexo masculino têm de utilizar sempre o preservativo (com espermicida, se disponível), mesmo depois de uma vasectomia, ao terem relações sexuais com uma parceira enquanto tomam Erivedge e durante 2 meses após a última dose.

Formas recomendadas de métodos de elevada eficácia:

- Depósito hormonal injetável,
- Laqueação das trompas,
- Vasectomia,
- Dispositivo intrauterino (DIU).

Formas recomendadas de métodos barreira:

- Qualquer preservativo masculino (com espermicida, se disponível),
- Diafragma (com espermicida, se disponível).

Gravidez

Erivedge pode causar morte embriofetal ou defeitos congénitos graves quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 4.4). Os inibidores da via Hedgehog (ver secção 5.1), tal como vismodegib, têm demonstrado ser embriotóxicos e/ou teratogénicos em múltiplas espécies animais e podem causar malformações graves, incluindo anomalias craniofaciais, defeitos da linha média e

defeitos nos membros (ver secção 5.3). O tratamento deve ser interrompido imediatamente em caso de gravidez numa mulher tratada com Erivedge.

Amamentação

A extensão pela qual o vismodegib é excretado no leite materno é desconhecida. Devido ao potencial para causar defeitos de desenvolvimento graves, as mulheres não podem amamentar enquanto tomam Erivedge e durante 24 meses após a última dose (ver secções 4.3 e 5.3).

Fertilidade

A fertilidade humana feminina pode ser comprometida pelo tratamento com Erivedge (ver secção 5.3). A reversibilidade do compromisso da fertilidade é desconhecida. Adicionalmente, foi observada amenorreia em MPE nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). Devem ser discutidas estratégias para preservação da fertilidade com as MPE antes do início do tratamento com vismodegib.

Não é expectável compromisso da fertilidade masculina em humanos (ver secção 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Erivedge sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes que ocorreram em $\geq 30\%$ dos doentes foram espasmos musculares (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), diminuição do peso (50,0%), fadiga (47,1%), náuseas (34,8%) e diarreia (33,3%).

Lista tabelada de reações adversas

As RAMs encontram-se descritas na tabela 1 abaixo por classe de sistema de órgão (SOC) e frequência absoluta.

As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)

Muito raras ($< 1/10.000$)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Em cada grupo de frequência, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A segurança de Erivedge foi avaliada em ensaios clínicos com 138 doentes tratados para o carcinoma basocelular avançado (CBCa), o qual inclui o carcinoma basocelular metastático (CBCm) e o carcinoma basocelular localmente avançado (CBCla). Em quatro ensaios clínicos de fase 1 e 2, abertos, os doentes foram tratados com, pelo menos, uma dose de Erivedge ≥ 150 mg em monoterapia. As doses > 150 mg não resultaram em concentrações plasmáticas superiores nos ensaios clínicos e os doentes tratados com doses > 150 mg foram incluídos na análise.

Além disso, a segurança foi avaliada num ensaio pós-aprovação, que incluiu 1215 doentes com CBCa avaliados a nível de segurança e tratados com 150 mg. De forma geral, o perfil de segurança observado foi consistente nos doentes com CBCm e CBCla e entre ensaios, tal como descrito abaixo.

Tabela 1

RAMs ocorridas em doentes tratados com Erivedge

SOC MedDRA	Muitos frequentes	Frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Desidratação	
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia Ageusia	Hipogeusia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Diarreia Obstipação Vômitos Dispepsia	Dor abdominal Dor abdominal superior	
Doenças hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas**	Lesão hepática induzida por fármacos*****
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopecia Prurido Erupção cutânea	Madarose Anomalia do crescimento dos pelos	Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)/Reação a Fármacos com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS) e Pustulose exantematosa generalizada aguda (AGEP) *****
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Espasmos musculares Artralgia Dores nas extremidades	Dorsalgia Dor torácica musculoesquelética Mialgia Dor do flanco Dor musculoesquelética Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada***	Fusão epifisária prematura****
Doenças endócrinas			Puberdade precoce****
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Amenorreia *		

SOC MedDRA	Muitos frequentes	Frequentes	Frequência desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Diminuição de peso Fadiga Dor	Astenia	
<p>Todos os casos baseiam-se em RAMs de todos os graus de acordo com a v 3.0 do <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, exceto quando assinalado.</p> <p>* Dos 138 doentes com carcinoma basocelular avançado, 10 eram MPE. Foi observada amenorreia em 3 destas doentes (30 %).</p> <p>MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulamentares.</p> <p>** Inclui os termos preferidos: prova da função hepática anormal, bilirrubina aumentada, gama-glutamyltransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, fosfatase alcalina aumentada, enzima hepática aumentada.</p> <p>*** Observado em doentes durante o ensaio pós-aprovação com 1215 doentes avaliados a nível de segurança.</p> <p>**** Casos individuais têm sido reportados em doentes com meduloblastoma durante a utilização pós-aprovação (ver secção 4.4).</p> <p>***** Foram notificados casos de lesão hepática induzida por fármacos em doentes durante a utilização pós-comercialização.</p> <p>***** <u>Foram notificados casos de SCAR (incluindo SSJ/NET, DRESS e AGEP) em doentes durante a utilização pós-comercialização.</u></p>			

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Erivedge foi administrado em doses 3,6 vezes superiores à dose diária recomendada de 150 mg. Não foram observados aumentos nos níveis plasmáticos de vismodegib ou toxicidade durante os ensaios clínicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX43.

Mecanismo de ação

O vismodegib é uma pequena molécula inibidora da via Hedgehog disponível por via oral. A sinalização da via Hedgehog através da proteína transmembranar *Smoothed* (SMO) leva à ativação e à localização nuclear dos fatores de transcrição do oncogene associado ao glioma (GLI) e à indução dos genes Hedgehog alvo. Muitos destes genes estão envolvidos na proliferação, sobrevivência e diferenciação. O vismodegib liga-se e inibe a proteína SMO, bloqueando assim a transdução do sinal da via Hedgehog.

Eficácia e segurança clínicas

O ensaio principal, ERIVANCE BCC (SHH4476g), foi um estudo internacional, de braço único, multicêntrico com 2 coortes. O CBC metastático foi definido como CBC que se espalhou para outras partes do organismo para além da pele, incluindo nódulos linfáticos, pulmão, osso e/ou órgãos internos. Os doentes com CBCa apresentavam lesões cutâneas inapropriadas para cirurgia (inoperáveis, multiplamente recidivantes onde a ressecção curativa se considera improvável ou aquelas cuja cirurgia resultaria em deformação substancial ou morbidade) e para as quais a radioterapia foi mal sucedida, contraindicada ou inapropriada. Antes do recrutamento para o estudo, o diagnóstico de

CBC foi confirmado histologicamente. Os doentes com síndrome de Gorlin que apresentavam, pelo menos, uma lesão de CBCa e cumpriam com os critérios de inclusão foram elegíveis para participar no estudo. Os doentes foram tratados com doses diárias de 150 mg de Erivedge por via oral.

A idade mediana da população para avaliação da eficácia foi de 62 anos (46 % tinham, pelo menos, 65 anos de idade), 61 % eram do sexo masculino e 100 % eram de raça caucasiana. Na coorte do CBCm, 97 % dos doentes receberam terapia prévia, incluindo cirurgia (97 %), radioterapia (58 %) e terapias sistémicas (30 %). Na coorte de CBCla (n=63), 94 % dos doentes receberam terapias prévias, incluindo cirurgia (89 %), radioterapia (27 %) e terapias sistémicas/tópicas (11 %). A duração mediana do tratamento foi de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses).

O objetivo primário foi a taxa de resposta objetiva (ORR) avaliada por uma entidade de revisão independente (IRF), como resumido na Tabela 2. A resposta objetiva foi definida como resposta completa ou parcial determinada em duas avaliações consecutivas separadas por, pelo menos, 4 semanas. Na coorte de CBCm, a resposta tumoral foi avaliada de acordo com a versão 1.0 dos Critérios de Avaliação de Resposta de Tumores Sólidos (RECIST). Na coorte do CBCla, a resposta tumoral foi avaliada com base na avaliação visual do tumor externo e ulceração, imagiologia do tumor (quando apropriado) e biópsia tumoral. Um doente era considerado um respondedor na coorte do CBCla se, pelo menos, um dos seguintes critérios fosse atingido e o doente não desenvolvesse progressão: (1) redução $\geq 30\%$ no tamanho da lesão [soma do maior diâmetro (SLD)], a partir da linha de base das lesões alvo por radiografia; (2) redução $\geq 30\%$ na SLD a partir da linha de base das dimensões externamente visíveis das lesões alvo; (3) Resolução completa da ulceração em todas as lesões alvo. Os dados principais estão resumidos na tabela 2:

Tabela 2 Resultados de eficácia de Erivedge no SHH4476g (avaliados pelo IRF e pelo investigador aos 21e 39 meses de seguimento após o último doente recrutado, respetivamente): doentes avaliáveis para a eficácia^{*,†}

	Avaliado pelo IRF		Avaliado pelo Investigador	
	CBCm (n = 33)	CBCla** (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCla** (n = 63)
Respondedores	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
IC 95 % para resposta global	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Resposta completa	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Resposta parcial	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Doença estável	20	22	14	15
Progressão da doença [‡]	1	8	2	6
Duração de resposta mediana (meses)	7,6	9,5	14,8	26,2
(IC 95 %)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Sobrevivência livre de progressão mediana (meses)	9,5	9,5	9,3	12,9
(IC 95 %)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
OS mediana, (meses)			33,4	NE
(IC 95 %)			(18,1; NE)	(NE; NE)
Taxa de sobrevivência a 1 ano			78,7 %	93,2 %
(IC 95 %)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NE = não estimável

* A população de doentes para avaliação da eficácia é definida como todos os doentes recrutados que receberam qualquer quantidade de Erivedge e para os quais a interpretação do tecido arquivado ou biópsia da linha de base pelo patologista independente foi consistente com CBC.

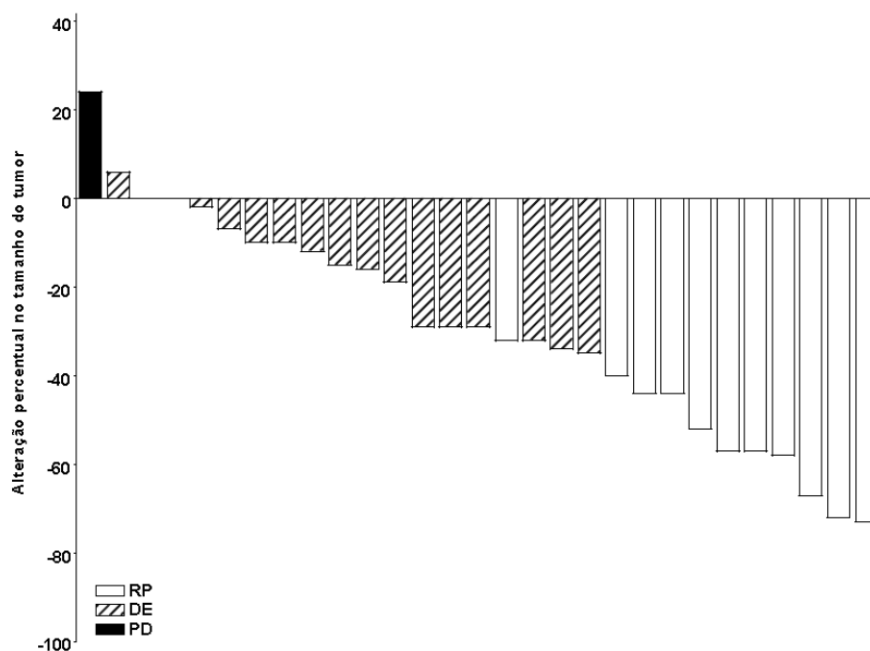
† Dados em falta/não avaliáveis incluíram 1 doente com CBCm e 4 doentes com CBCla.

‡ Progressão na coorte do CBCla é definida pelo atingimento de qualquer dos seguintes critérios: (1) aumento \geq 20 % na soma das dimensões maiores (SLD) a partir do nadir nas lesões alvo (quer por radiografia ou pela dimensão externamente visível), (2) Persistência de nova ulceração das lesões alvo sem evidência de cura durante, pelo menos, 2 semanas, (3) Lesões novas por radiografia ou exame físico, (4) Progressão de lesões não alvo por RECIST.

**54 % dos doentes com CBCla não tinham evidência histopatológica de CBC às 24 semanas.

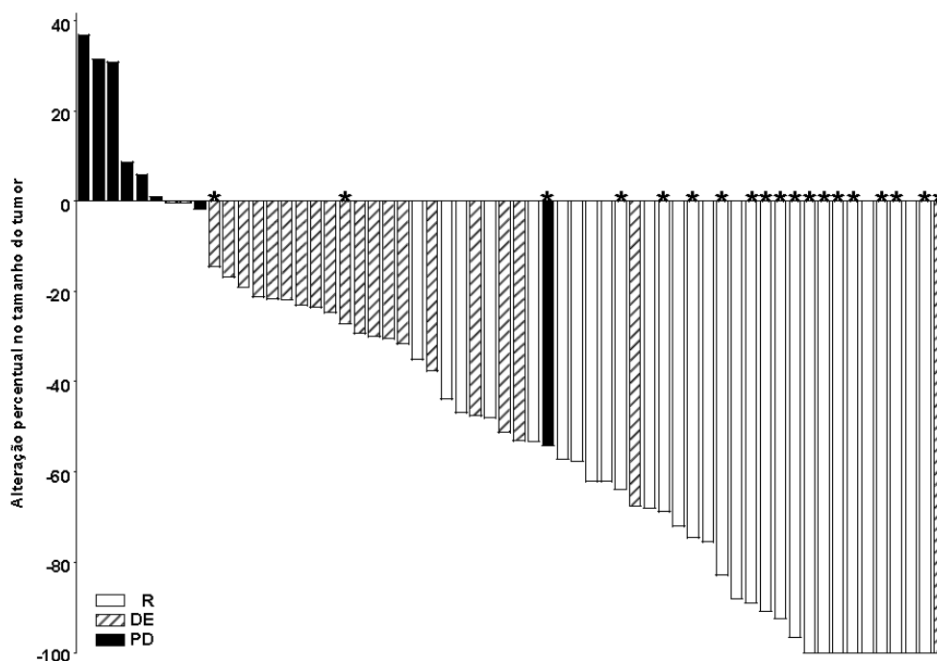
Tal como ilustrado nos gráficos em cascata das figuras 1 e 2 que exibem a redução máxima do tamanho das lesões alvo de cada doente, a maioria dos doentes de ambas as coortes apresentou redução tumoral como avaliado pelo IRF.

Figura 1 Coorte de CBC metastático do SHH4476g



Nota: O tamanho do tumor baseia-se a soma das dimensões maiores das lesões alvo. PD = Progressão da doença, DE = Doença estável, RP = Resposta parcial. 3 doentes tiveram a melhor alteração percentual no tamanho do tumor de 0; estes são representados pelas barras positivas mínimas na figura. Quatro doentes foram excluídos da figura: 3 doentes com doença estável foram avaliados apenas pelas lesões não alvo e 1 doente era não avaliável.

Figura 2 Coorte de CBC localmente avançado do SHH4476g



Nota: O tamanho do tumor baseia-se na soma das dimensões maiores das lesões alvo. PD = Progressão da doença, DE = Doença estável, R = resposta, * = resolução completa da(s) ulceração(ões). A avaliação da resposta baseou-se num objetivo composto definido acima. A medição das lesões não estava disponível para quatro doentes, pelo que estes não foram incluídos no gráfico.

Tempo até à redução tumoral máxima

Entre os doentes que atingiram redução tumoral, o tempo mediano para a redução tumoral máxima foi de 5,6 e 5,5 meses para os doentes com CBCla e CBCm, respetivamente, com base na avaliação realizada pelo IRF. De acordo com a avaliação realizada pelo investigador, o tempo mediano para a redução tumoral máxima foi de 6,7 e 5,5 meses para os doentes com CBCla e CBCm, respetivamente.

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo completo do QTc realizado em 60 indivíduos saudáveis, não houve efeito de doses terapêuticas de Erivedge no intervalo QTc.

Resultados do ensaio pós-aprovação

Um ensaio clínico (MO25616) pós-aprovação de fase II, *open-label*, não comparativo, multicêntrico foi realizado em 1232 doentes com CBC avançado, dos quais 1215 doentes foram avaliados a nível de eficácia e segurança com CBCla (n= 1119) ou CBCm (n=96).CBCla foi definida como lesões cutâneas inadequadas a cirurgia (inoperáveis, ou para as quais a cirurgia iria reesultar em deformações substanciais) e para as quais a radioterapia não foi bem sucedida ou é contra-indicada. CBC metastático foi definido como metástases distantes confirmadas histologicamente. Antes da participação no ensaio, o diagnóstico de CBC foi confirmado histologicamente. Os doentes foram tratados com uma dose oral diária de Erivedge de 150 mg. A mediana de idade dos doentes foi de 72 anos. A maioria dos doentes eram do sexo masculino (57%), 8% tinha CBCm enquanto 92% tinham CBCla. Para o grupo metastático, a maioria dos doentes teve tratamento prévio, incluindo cirurgia (91%), radioterapia (62%) e terapia sistémica (16%). Para o grupo localmente avançado, a maioria dos doentes tinha terapias anteriores, incluindo cirurgia (85%), radioterapia (28%) e terapia sistémica (7%) A mediana da duração do tratamento para todos os doentes foi de 8,6 meses (intervalo de 0 a 44,1). Entre os doentes na população eficácia-avaliável com doença mensurável e histologicamente confirmada, 68,5% e 36,9% responderam ao tratamento de CBCla e CBCm, respetivamente, por RECIST v1.1. Dos doentes que tiveram resposta confirmada (parcial ou total), a mediana da duração da resposta foi de 23,0 meses (IC 95%: 20,4; 26,7) na coorte CBCla e 13,9 meses (IC95%: 9,2; NE) no

braço CBCm. A resposta completa foi alcançada em 4,8% dos doentes na coorte CBCm e 33,4% na coorte CBCla. A resposta parcial foi atingida em 32,1% dos doentes na coorte CBCm e 35,1% na coorte CBCla.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Erivedge em todos os subgrupos da população pediátrica com carcinoma basocelular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Erivedge é um composto de elevada permeabilidade com baixa solubilidade aquosa (BCS classe 2). A biodisponibilidade absoluta média (CV %) de uma dose única de Erivedge é de 31,8 (14,5) %. A absorção é saturável como evidenciado pela falta de aumento na exposição proporcional à dose após uma dose única de 270 mg e 540 mg de Erivedge. Sob condições clinicamente relevantes (estado estacionário), a farmacocinética de vismodegib não é afetada pelos alimentos. Por conseguinte, Erivedge pode ser administrado sem ter as refeições em consideração.

Distribuição

O volume de distribuição de vismodegib é baixo, variando entre 16,4 a 26,6 L. A ligação *in vitro* de vismodegib às proteínas plasmáticas humanas é elevada (97 %) a concentrações clinicamente relevantes. O vismodegib liga-se à albumina sérica e glicoproteína alfa-1-ácido (AAG) humanas. A ligação *in vitro* à AAG é saturável a concentrações clinicamente relevantes. A ligação *ex vivo* às proteínas plasmáticas em doentes é > 99 %. As concentrações de vismodegib estão fortemente correlacionadas com os níveis da AAG, mostrando flutuações paralelas da AAG e do vismodegib total ao longo do tempo e níveis de vismodegib não ligado consistentemente baixos.

Biotransformação

O vismodegib é eliminado lentamente por uma combinação de metabolização e excreção da substância parental. O vismodegib é predominante no plasma, com concentrações que representam mais de 98 % das concentrações circulantes totais (incluindo metabolitos associados). As vias metabólicas de vismodegib no ser humano incluem a oxidação, glucoronidação e uma clivagem pouco frequente do anel de piridina. O CYP2C9 parece contribuir em parte para o metabolismo do vismodegib *in vivo*.

Eliminação

Após a administração por via oral de uma dose radiomarcada, o vismodegib é absorvido e eliminado lentamente por uma combinação de metabolização e excreção da substância parental, a maioria da qual é recuperada nas fezes (82 % da dose administrada), com 4,4 % da dose administrada recuperada na urina. O vismodegib e os produtos metabólicos associados são eliminados principalmente pela via hepática. Após doses únicas diárias contínuas, a farmacocinética de vismodegib aparenta ser não linear devido à absorção e ligação às proteínas serem saturáveis. Após uma dose única por via oral, o vismodegib tem uma semivida terminal de aproximadamente 12 dias.

Estima-se que a semivida aparente de vismodegib em estado estacionário seja de 4 dias com administração diária contínua. Em consequência da administração diária contínua, existe uma acumulação de 3 vezes da concentração plasmática total de vismodegib.

O vismodegib inibe a UGT2B7 *in vitro* e não pode ser excluído que a inibição possa ocorrer *in vivo* no intestino.

Populações especiais

Idosos

Os dados em pessoas idosas são limitados. Nos ensaios clínicos com CBCla, aproximadamente 40 % dos doentes apresentavam idade geriátrica (≥ 65 anos). As análises farmacocinéticas da população sugerem que a idade não teve um impacto clinicamente significativo na concentração em estado estacionário de vismodegib.

Género

Com base na análise farmacocinética da população de dados combinados de 121 homens e 104 mulheres, o género não aparentou afetar a farmacocinética de vismodegib.

Raça

Os dados em doentes não Caucasianos são limitados. A raça não foi avaliada como covariável na análise farmacocinética da população, uma vez que o número de indivíduos não Caucasianos totalizou apenas < 3 % da população total (6 Negros, 219 Caucasianos).

Compromisso renal

A excreção renal de vismodegib administrado por via oral é baixa. Portanto, é pouco provável que o compromisso renal ligeiro e moderado tenha um efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vismodegib. Com base numa análise farmacocinética numa população de doentes com compromisso renal ligeiro (CrCl indexada à área de superfície corporal entre 50 a 80 ml/min, n=58) e moderado (CrCl indexada à área de superfície corporal entre 30 a 50 ml/min, n=16), a função renal com compromisso ligeiro e moderado não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vismodegib (ver secção 4.2). Os dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave são muito limitados.

Compromisso hepático

As principais vias de eliminação do vismodegib envolvem metabolismo hepático e secreção biliar/intestinal. Num estudo clínico em doentes com compromisso hepático (grau de compromisso baseado nos níveis de AST e bilirrubina totais dos sujeitos), após doses múltiplas de vismodegib, verificou-se que em doentes com compromisso hepático ligeiro (critérios NCI-ODWG, n=8), moderado (critérios NCI-ODWG, n=8) e grave (critérios NCI-ODWG, n=3), o perfil farmacocinético de vismodegib foi comparável ao dos sujeitos com função hepática normal (n=9) (ver secção 4.2).

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos em doentes pediátricos são insuficientes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínico de Erivedge foi avaliado no ratinho, rato e cão.

Toxicidade de dose repetida

Em geral, a tolerabilidade de Erivedge em estudos de toxicidade de dose repetida no rato e cão foi limitada por manifestações não específicas de toxicidade incluindo diminuição do aumento de peso corporal e do consumo de alimentos. As observações adicionais a exposições clinicamente relevantes incluíram alterações nas fezes, fasciculação e fibrilhação do músculoquelético ou tremores, alopecia, inchaço, hiperqueratose folicular e inflamação das almofadas das patas; e aumento do colesterol LDL e HDL. Foi observada a diminuição do hematócrito ou da contagem das plaquetas em alguns cães com exposições clinicamente relevantes; no entanto, não houve evidência de efeito primário na medula óssea dos animais afetados.

Carcinogenicidade

Foram realizados estudos de carcinogenicidade em ratinhos e ratos. O potencial carcinogénico foi apenas identificado em ratos e estava limitado a tumores benignos do folículo piloso, incluindo pilomatrixomas e queratoacantomas, respetivamente com $\geq 0,1$ vezes e $\geq 0,6$ vezes, da AUC(0-24h) no estado estacionário da dose recomendada em humanos. Nenhum tumor maligno foi identificado em nenhuma das espécie testadas. Não foram notificados tumores benignos do folículo piloso nos ensaios clínicos com Erivedge e a relevância desta observação para o ser humano é incerta. Mutagenicidade Não houve evidência de genotoxicidade nos ensaios *in vitro* (mutação bacteriana reversa [Ames] e aberração cromossómica de linfócitos humanos), ou no ensaio *in vivo* do micronúcleo da medula óssea de rato.

Fertilidade

No estudo de vismodegib de 26 semanas dedicado à fertilidade no rato, foram observados pesos absolutos das vesículas seminiais aumentados e os pesos absolutos da próstata reduzidos significativamente. Além disso, a razão de peso de órgão para peso corporal terminal foi significativamente aumentada para o epidídimo, cauda do epidídimo, testículos e vesículas seminiais. No mesmo estudo, não houve alterações histopatológicas nos órgãos reprodutores masculinos ou parâmetros de fertilidade, incluindo a mobilidade percentual dos espermatozoides, com 100 mg/kg/dia no final da dosagem ou fase de recuperação (o que corresponde a 1,3 vezes a AUC_{0-24h} no estado estacionário da dose recomendada em humanos). Adicionalmente, nos estudos de toxicidade geral com vismodegib, com duração até 26 semanas, em ratos e cães sexualmente maduros, não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos. O aumento do número de células germinativas degenerativas e hipospermia em cães sexualmente imaturos observados com ≥ 50 mg/kg/dia no estudo de toxicidade geral de 4 semanas foi de relação indeterminada com o vismodegib.

No estudo de vismodegib de 26 semanas dedicado à fertilidade no rato, foram observados efeitos relacionados com o vismodegib nos órgãos reprodutores com 100 mg/kg/dia, imediatamente após a interrupção do tratamento, incluindo diminuição das implantações, aumento percentual de perda pré-implantação e diminuição do número de progenitoras com embriões viáveis. Não foram observados resultados similares após um período de recuperação de 16 semanas. Não foram observadas alterações histopatológicas correlativas. A exposição de ratos fêmea a 100 mg/kg corresponde a 1,2 vezes a AUC_{0-24h} no estado estacionário da dose recomendada em humanos. Adicionalmente, no estudo de vismodegib de toxicidade geral de 26 semanas, foi observada diminuição do número de corpos lúteos com 100 mg/kg/dia; o efeito não foi revertido no final de um período de recuperação de 8 semanas.

Teratogenicidade

O vismodegib atravessou a placenta e foi gravemente tóxico para o embrião num estudo de desenvolvimento embrionário em que vismodegib foi administrado diariamente a ratos fêmea grávidas durante a organogênese. Foram observadas malformações, incluindo anomalias craniofaciais, perineo aberto e dedos unidos e/ou ausentes em fetos com uma dose que correspondeu a 20 % da exposição típica em estado estacionário em doentes e foi observada uma embriofetividade com 100 % de incidência com doses maiores.

Desenvolvimento pós-natal

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o potencial de vismodegib afetar o desenvolvimento pós-natal. No entanto, os defeitos irreversíveis no crescimento de dentes e o fecho prematuro da placa epifisária femoral observados a exposições clinicamente relevantes nos estudos de toxicidade no rato, representam riscos para o desenvolvimento pós-natal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Lactose monohidratada
Laurissulfato de sódio
Povidona (K29/32)
Glicolato de amido sódico (Tipo A)
Talco
Estearato de magnésio

Invólucro capsular

Óxido de ferro negro (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Gelatina

Tinta de impressão

Verniz shellac
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de HDPE com tampa de fecho resistente à abertura por crianças contendo 28 cápsulas. Cada embalagem contém um frasco. O material da tampa do frasco é polipropileno. O revestimento da tampa é folha de alumínio revestida com cartão encerado.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado no fim do tratamento deve ser eliminado imediatamente pelo doente de acordo com as exigências locais (por exemplo, pela devolução das cápsulas ao farmacêutico ou médico, se aplicável).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/848/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 12 de julho de 2013

Data da última renovação: 26 de maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento em cada Estado Membro, o Titular da AIM deve acordar com a Autoridade Nacional Competente o seguinte:

- A secção nacional da DHPC
- A metodologia para recolha de informação sobre a utilização de Erivedge e a adesão ao programa de farmacovigilância de gravidez e a sua efetividade
- O formato e conteúdo dos materiais para os profissionais de saúde e doentes

O Titular da AIM deve distribuir uma Comunicação Dirigida aos Profissionais de Saúde na altura do lançamento do medicamento, a qual deve conter o seguinte:

- Texto principal como acordado pelo Relator
- Requisitos nacionais específicos acordados com a Autoridade Nacional Competente sobre:
 - Distribuição do medicamento
 - Medidas para garantir que todas as ações apropriadas foram tomadas antes de Erivedge ser prescrito e dispensado.

O Titular da AIM deve garantir continuamente que todos os médicos que se espera vir a prescrever Erivedge recebem o seguinte:

Resumo das Características do Medicamento

Material educacional para o profissional de saúde

Cartão de informação para o profissional de saúde

Material educacional para o doente

Cartão de informação para o doente

O material educacional de Erivedge para o profissional de saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- Breve introdução sobre Erivedge e sua indicação e posologia aprovadas
- Um requisito para informar os doentes sobre os riscos teratogénicos associados a Erivedge e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Descrição do programa de prevenção de gravidez e categorização dos doentes com base no género e potencial para engravidar
- Informação sobre os métodos recomendados de contraceção em homens e mulheres
- Obrigações do profissional de saúde em relação à prescrição de Erivedge
 - Necessidade de providenciar aconselhamento abrangente e orientação aos doentes
 - Garantir que os doentes são capazes de cumprir com os requisitos para a utilização segura de Erivedge
 - Necessidade de providenciar aos doentes o material educacional e o cartão de informação para o doente
- Conselhos de segurança para as mulheres com potencial para engravidar
 - Necessidade de medidas contraceptivas adequadas (mesmo que a mulher apresente amenorreia) durante o tratamento e até 24 meses após o tratamento com Erivedge
 - Teste de gravidez no prazo máximo de 7 dias antes do início do tratamento e testes de gravidez medicamente supervisionados mensalmente durante o tratamento
 - Necessidade de parar Erivedge imediatamente em caso de suspeita de gravidez
 - Necessidade de o doente notificar uma suspeita de gravidez imediatamente ao profissional de saúde que o trata
- Conselhos de segurança para homens
 - Necessidade de usar preservativo caso a sua parceira sexual esteja grávida ou seja uma mulher com potencial para engravidar (mesmo que o homem tenha sido sujeito a uma vasectomia) durante o tratamento e até 2 meses após o tratamento com Erivedge
 - Necessidade de o doente notificar imediatamente o profissional de saúde que o trata caso a sua parceira fique grávida enquanto este está a tomar Erivedge ou pouco tempo após ter parado de tomar Erivedge
 - Não doar sémen durante o tratamento e até 2 meses após a última dose
- Requisitos em caso de gravidez
 - Instruções para parar Erivedge em caso de suspeita de gravidez
 - Necessidade de encaminhar o doente para um médico especialista
 - Informação sobre contacto local para notificação de qualquer suspeita de gravidez
 - Formulário de notificação de gravidez

- Informar os doentes que estes não devem doar sangue durante o tratamento com Erivedge e até 24 meses após a sua última dose
- Lista de verificação para o profissional de saúde que garanta que os doentes recebem o aconselhamento apropriado
- Necessidade de garantir que todos os doentes preenchem e assinam o Formulário de Verificação de Aconselhamento de Erivedge, o qual deve estar presente no material educacional para o profissional de saúde
- Formulário de notificação de reação adversa
- Informação sobre a metodologia acordada com a Autoridade Competente Nacional para recolha de informação sobre a utilização de Erivedge e a compliance com o programa de farmacovigilância de gravidez e sua efetividade.

O material educacional de Erivedge para o doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para o doente sobre os riscos teratogénicos associados a Erivedge e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Descrição do cartão de informação para o doente
- Necessidade de contraceção adequada e definição de contraceção adequada
- Mecanismo específico nacional ou outro aplicável para que a prescrição de Erivedge seja dispensada
- Não dar Erivedge a qualquer outra pessoa
- Informação sobre a eliminação da medicação não desejada
- Necessidade de conservar as cápsulas de Erivedge afastadas da vista e do alcance das crianças
- Que o doente não deve doar sangue durante o tratamento e até 24 meses após a sua última dose
- Que a doente não deve amamentar durante o tratamento e até 24 meses após a sua última dose
- Que o doente deve informar o profissional de saúde sobre qualquer reação adversa
- Informação para mulheres com potencial para engravidar
 - Descrição do programa de prevenção de gravidez
 - Necessidade de medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento e até 24 meses após o tratamento com Erivedge
 - Teste de gravidez no prazo máximo de 7 dias antes do início do tratamento, e testes de gravidez medicamente supervisionados mensais durante o tratamento
 - Necessidade de parar Erivedge imediatamente em caso de suspeita de gravidez
 - Necessidade do doente notificar uma suspeita de gravidez imediatamente ao profissional de saúde que o trata.
- Informação para homens
 - Necessidade de usar preservativo (mesmo que o homem tenha sido sujeito a vasectomia) caso a sua parceira sexual esteja grávida ou seja uma mulher com potencial para engravidar durante o tratamento e até 2 meses após o tratamento com Erivedge
 - Que caso a sua parceira fique grávida deve informar o profissional de saúde que o trata imediatamente
 - Não doar sémen durante o tratamento e até 2 meses após a última dose

O cartão de informação para o profissional de saúde deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para mulheres com potencial para engravidar
 - Necessidade de testes de gravidez mensais, mesmo que a doente apresente amenorreia
 - Necessidade de medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento e até 24 meses após o tratamento com Erivedge
 - Não amamentar durante o tratamento e até 24 meses após o tratamento com Erivedge

- Informação para homens
 - Necessidade de usar preservativo quando tiverem relações sexuais com uma parceira feminina durante o tratamento e até 2 meses após o tratamento com Erivedge
 - Não doar sémen durante o tratamento e até 2 meses após a última dose
- Necessidade de dizer aos doentes para notificarem imediatamente o profissional de saúde que o trata em caso de suspeita de gravidez numa doente feminina, ou numa parceira feminina de um doente do sexo masculino
 - O profissional de saúde deve avaliar o estado de gravidez, aconselhar o doente sobre o risco teratogénico e encaminhar o doente para aconselhamento com um médico especialista
 - O profissional de saúde deve notificar as gravidezes confirmadas ao titular de AIM
- Lembrar os doentes para devolver as cápsulas não utilizadas no fim do tratamento (a eliminação vai depender dos requisitos locais)
- Lembrar os doentes para não doar sangue durante o tratamento e até 24 meses após a última dose

O cartão de informação para o doente deve conter os seguintes elementos chave:

- Informação para os doentes sobre os riscos teratogénicos associados a Erivedge e a necessidade de evitar a exposição fetal
- Não doar sangue durante o tratamento e até 24 meses após a última dose
- Informação para mulheres com potencial para engravidar
 - Necessidade de testes de gravidez mensais
 - Necessidade de medidas contraceptivas adequadas
 - Necessidade de contactar o profissional de saúde imediatamente em caso de suspeita de gravidez durante o tratamento ou nos 24 meses após o tratamento
- Informação para homens
 - Necessidade de usar preservativo quando tiverem relações sexuais com uma parceira feminina
 - Não doar sémen durante o tratamento e até 2 meses após a última dose
 - Necessidade de contactar o profissional de saúde caso a parceira feminina suspeite que está grávida enquanto o doente é tratado com Erivedge ou nos 2 meses após o tratamento
- Para devolver as cápsulas não utilizadas no fim do tratamento (a eliminação vai depender dos requisitos locais)
- Números de telefone para contacto de emergência

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Erivedge 150 mg cápsulas
vismodegib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de vismodegib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não esmague, abra ou mastigue a cápsula
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Risco de defeitos congênitos graves
Não utilizar na gravidez ou amamentação
Tem de seguir o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

As cápsulas não utilizadas devem ser devolvidas no fim do tratamento

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/848/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

erivedge

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erivedge 150 mg cápsulas
vismodegib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de vismodegib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não esmague, abra ou mastigue a cápsula
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Risco de defeitos congênitos graves
Não utilizar na gravidez ou amamentação
Tem de seguir o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30 °C
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

As cápsulas não utilizadas devem ser devolvidas no fim do tratamento

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/848/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Erivedge 150 mg cápsulas vismodegib

Erivedge pode causar defeitos congénitos (presentes à nascença) graves. Pode levar à morte de um bebé antes de nascer ou logo após ter nascido. Não pode ficar grávida enquanto toma este medicamento. Tem de seguir os conselhos de contraceção descritos neste folheto.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Erivedge e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Erivedge
3. Como tomar Erivedge
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Erivedge
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Erivedge e para que é utilizado

O que é Erivedge

Erivedge é um medicamento contra o cancro e contém a substância ativa vismodegib.

Para que é utilizado Erivedge

Erivedge é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro de pele chamado carcinoma basocelular avançado. É utilizado quando o cancro:

- Se estendeu a outras partes do corpo (chamado carcinoma basocelular “metastático”)
- Se estendeu para áreas próximas (chamado carcinoma basocelular “localmente avançado”) e o seu médico decide que o tratamento com cirurgia ou radiação não é apropriado.

Como funciona Erivedge

O carcinoma basocelular desenvolve-se quando o ADN das células da pele normais fica danificado e o corpo não consegue reparar a lesão. Esta lesão pode alterar o modo como certas proteínas destas células funcionam e as células danificadas tornam-se cancerígenas e começam a crescer e a dividir-se. Erivedge é um medicamento contra o cancro que funciona através do controlo de uma das proteínas chave envolvidas no carcinoma basocelular. Isto pode atrasar ou parar o crescimento das células cancerígenas ou pode matá-las. Como resultado, o seu cancro de pele pode diminuir.

2. O que precisa de saber antes de tomar Erivedge

Leia as instruções específicas que lhe foram dadas pelo seu médico, em particular sobre os efeitos de Erivedge nos bebés antes de nascerem.

Leia atentamente e siga as instruções da brochura do doente e do cartão de informação para o doente que lhe foram dados pelo seu médico.

Não tome Erivedge

- se tem **alergia** ao vismodegib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está **grávida**, pensa estar grávida ou planeia engravidar durante o tratamento ou durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento. Isto porque Erivedge pode causar danos ou a morte do seu bebé antes de nascer.
- se está a **amamentar** ou planeia amamentar durante o tratamento ou durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento. Isto porque se desconhece se Erivedge pode passar para o seu leite e prejudicar o seu bebé.
- se estiver apta a engravidar, mas é incapaz ou não quer seguir as medidas de prevenção de gravidez necessárias que estão descritas no **Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge**.
- se estiver também a tomar a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão (ver “Outros medicamentos e Erivedge”).

Pode encontrar mais informação sobre estes assuntos nas secções “Gravidez, amamentação e fertilidade” e “Contraceção – para mulheres e homens”.

Não tome este medicamento se alguma das situações acima se aplicar a si. Caso tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Erivedge.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Erivedge caso tenha questões sobre a informação desta secção:

- Não deve doar sangue em qualquer altura durante o tratamento e durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento.
- Se é homem, não deve doar sémem em qualquer altura durante o tratamento e durante 2 meses após a sua última dose deste medicamento.
- Foram comunicadas reações cutâneas graves em associação ao tratamento com Erivedge. Pare de utilizar Erivedge e procure atendimento médico imediatamente se notar algum dos sintomas descritos na secção 4.
- O seu médico deverá verificar a sua pele regularmente para um tipo de cancro chamado “carcinoma espinhocelular” (CEC) da pele. Não se sabe se o CEC está relacionado com o tratamento com Erivedge. Geralmente este tipo de lesão surge na pele danificada pelo sol, permanece no mesmo local e pode ser curada. Informe o seu médico caso repare em quaisquer alterações da sua pele.
- Nunca dê este medicamento a outra pessoa. Deve devolver as cápsulas não utilizadas no fim do seu tratamento. Fale com o seu médico ou farmacêutico sobre onde devolver as cápsulas.

Crianças e adolescentes

Não é recomendada a utilização de Erivedge nas crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque se desconhece se é seguro ou eficaz neste grupo etário. Erivedge pode causar paragem no crescimento ósseo e levar ao desenvolvimento precoce da puberdade (antes dos 8 anos nas meninas ou

9 anos nos meninos). Isto pode acontecer mesmo após descontinuação de Erivedge. Foram observados problemas com o crescimento dos dentes e ossos nos estudos realizados com este medicamento em animais.

Outros medicamentos e Erivedge

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto também inclui medicamentos não sujeitos a receita médica, vitaminas e medicamentos à base de plantas.

Alguns medicamentos podem afetar o modo como Erivedge funciona ou fazer com que desenvolva efeitos secundários com maior probabilidade. Erivedge pode também afetar o modo como outros medicamentos funcionam.

- Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:
 - rifampicina – usados nas infeções por bactérias,
 - carbamazepina, fenitoína - usadas para a epilepsia,
 - ezetimiba e estatinas, tais como atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina – usadas para níveis elevados de colesterol,
 - bosentano, glibenclamida, repaglinida, valsartan,
 - topotecano – usado em alguns tipos de cancro,
 - sulfasalazina – usada em determinadas perturbações inflamatórias, e especialmente,
 - erva de S. João (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão, uma vez que não pode tomá-lo ao mesmo tempo que Erivedge.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

Não tome Erivedge se está grávida, pensa estar grávida ou planeia engravidar durante o tratamento ou durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento.

Tem de parar o tratamento e informar o seu médico imediatamente se: o seu período menstrual falhar ou se pensar que este falhou, ou tiver uma hemorragia menstrual involuntária, ou suspeitar que está grávida. Caso fique grávida durante o tratamento com Erivedge, tem de parar o tratamento e informar o seu médico imediatamente.

Erivedge pode causar defeitos congénitos (presentes à nascença) graves. Pode também levar à morte do bebé antes de nascer. As instruções específicas (o Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge) dadas pelo seu médico contêm informação e, em particular, sobre os efeitos de Erivedge no bebé antes de nascer.

Amamentação

Não amamente durante o seu tratamento e durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento. Não se sabe se Erivedge pode passar para o seu leite e prejudicar o seu bebé.

Fertilidade

Erivedge pode afetar a capacidade das mulheres em ter filhos. Algumas mulheres a tomar Erivedge pararam de menstruar. Se isto lhe acontecer, não se sabe se a sua menstruação voltará. Fale com o seu médico se desejar ter filhos no futuro.

Contraceção – Para mulheres e homens

Para mulheres que tomam Erivedge

Antes de começar o tratamento, pergunte ao seu médico se está apta para engravidar. Mesmo que a sua menstruação tenha sido interrompida, é essencial perguntar ao seu médico se existe algum risco de poder engravidar.

Se estiver apta a engravidar:

- Tem de tomar precauções de modo a não engravidar enquanto toma Erivedge

- Utilize 2 métodos de contraceção – um método de elevada eficácia e um método barreira (ver os exemplos abaixo)
- Necessita manter a contraceção durante 24 meses após a sua última dose deste medicamento – porque Erivedge pode permanecer no seu corpo até 24 meses após a sua última dose.

Método de contraceção recomendado: Fale com o seu médico sobre os dois melhores métodos de contraceção para si.

Utilize um método de elevada eficácia, tal como:

- Um depósito contracectivo injetável
- Um dispositivo intrauterino (DIU)
- Esterilização cirúrgica.

Tem de utilizar também um método barreira, tal como:

- Um preservativo (com espermicida, se disponível)
- Um diafragma (com espermicida, se disponível).

O seu médico irá certificar-se que analisa o seu estado de gravidez:

- No máximo 7 dias antes de começar o tratamento – para ter a certeza que não está já grávida
- Todos os meses durante o tratamento.

Tem de informar o seu médico imediatamente durante o tratamento ou durante os 24 meses após a sua última dose deste medicamento se:

- pensa que a sua contraceção falhou por qualquer razão,
- a sua menstruação parou,
- parou de fazer contraceção,
- necessita alterar a contraceção.

Para homens que tomam Erivedge

Erivedge pode passar para o sémen. Utilize sempre um preservativo (com espermicida, se disponível), mesmo após uma vasectomia, quando tiver relações sexuais com uma parceira. Faça isto durante o tratamento e durante 2 meses após a sua última dose deste medicamento.

Não deve doar sémen em qualquer momento durante o tratamento e até 2 meses após a sua última dose deste medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Erivedge afete a sua capacidade de conduzir, utilizar ferramentas ou máquinas. Fale com o seu médico caso tenha dúvidas.

Erivedge contém lactose

Erivedge contém um tipo de açúcar chamado lactose. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Erivedge

Tome Erivedge exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomar este medicamento

A dose recomendada é de uma cápsula por dia.

- Engula a cápsula inteira com um copo de água.
- De forma a evitar a exposição não intencional ao conteúdo da cápsula, não esmague, abra ou mastigue a cápsula.
- Erivedge pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Erivedge do que deveria

Se tomar mais Erivedge do que deveria, fale com o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Erivedge

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar, mas continue com a dose seguinte programada.

Se parar de tomar Erivedge

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico, pois isto pode tornar o seu tratamento menos eficaz.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Erivedge pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Erivedge pode causar defeitos congénitos (presentes à nascença) graves. Pode levar também à morte de um bebé antes de nascer ou logo após ter nascido. Não pode ficar grávida enquanto toma este medicamento (ver secção 2, “Não tome Erivedge” e “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

Os outros efeitos secundários são apresentados por ordem de gravidade e frequência:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- perda da menstruação mensal nas mulheres com potencial para engravidar,
- perda do apetite e perda de peso,
- sentir-se cansado,
- espasmo muscular,
- diarreia,
- perda de cabelo (alopecia),
- erupção na pele
- uma alteração no paladar (na forma como as coisas sabem) ou perda completa do paladar,
- prisão de ventre,
- vômitos ou sentir vontade de vomitar (náuseas),
- indisposição gástrica ou indigestão,
- dor nas articulações,
- dor (geral) ou dor nos seus braços, pernas,
- comichão.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dor no seu peito, costas ou lateral,
- falta de energia ou fraqueza (astenia),
- perda de água do corpo (desidratação),
- dor nos músculos, tendões, ligamentos, ossos,
- dor no estômago,
- perda do paladar,
- crescimento anormal dos pelos,
- queda das pestanas (madarose),
- alterações nas análises ao sangue, as quais incluem valores aumentados nas análises ao fígado ou valores aumentados de creatina fosfoquinase (uma proteína essencialmente do músculo).

Frequência desconhecida

- Paragem no crescimento ósseo (fusão epifisária prematura)
- Puberdade prematura (puberdade precoce)
- Lesão no fígado
- Reações graves na pele:
 - Máculas avermelhadas do tipo alvo ou manchas circulares, muitas vezes com bolhas centrais no tronco, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. As reações na pele são frequentemente precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
 - Erupção generalizada, febre e nódulos linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade ao medicamento).
 - Erupção cutânea generalizada e escamosa, vermelha, com inchaços na pele e bolhas acompanhadas de febre no início do tratamento (pustulose exantematosa generalizada aguda).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Erivedge

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
- Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.
- No fim do seu tratamento deve devolver todas as cápsulas não utilizadas. Isto irá prevenir o uso incorreto e ajudará a proteger o ambiente. Fale com o seu farmacêutico ou médico sobre onde devolver as cápsulas.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Erivedge

- A substância ativa é o vismodegib. Cada cápsula contém 150 mg de vismodegib.
- Os outros componentes são:
- Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, lactose monohidratada, laurilsulfato de sódio, povidona, glicolato de amido sódico (Tipo A), talco e estearato de magnésio.
- Invólucro da cápsula: óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172), dióxido de titânio, gelatina.
- Tinta de impressão: verniz shellac e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Erivedge e conteúdo da embalagem

As cápsulas têm um corpo opaco rosa marcado com “150 mg” e uma cabeça opaca cinzenta marcada com “VISMO” a tinta preta comestível. Estão disponíveis em frasco com tampa de fecho resistente à abertura por crianças contendo 28 cápsulas. Cada embalagem contém um frasco.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 - 23 446 800

Danmark

Roche 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

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 47 22 333

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

No âmbito do Programa de Prevenção de Gravidez de Erivedge, todos os doentes irão receber:

- Brochura do doente,
- Cartão de informação para o doente.

Consulte estes documentos para informação adicional.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para vismodegib, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Sete casos de reações adversas cutâneas graves (SCARs) foram notificados em associação com o vismodegib cumulativamente. Pelo menos um caso de síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET), 2 casos de reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) e um caso de pustulose exantematosa aguda generalizada (AGEP) estão causalmente relacionados ao tratamento, com base em características clínicas e patológicas e na relação temporal compatível. Embora o número de casos identificados seja limitado, as reações são graves e a associação com o vismodegib é plausível. Portanto, o PRAC recomenda que as informações do produto sejam atualizadas de acordo.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a vismodegib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) vismodegib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.