

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Erivedge 150 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg vismodegibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 71,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Nepriehľadné telo ružovej farby s potlačou „150 mg“ a sivý nepriehľadný vrchnák s potlačou „VISMO“ čiernym atramentom. Veľkosť kapsuly je „veľkosť 1“ (rozmery 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Erivedge je indikovaný na liečbu dospelých pacientov:

- so symptomatickým metastatickým bazocelulárnym karcinómom
- s lokálne pokročilým bazocelulárnym karcinómom nevhodným na chirurgickú liečbu alebo rádioterapiu (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Erivedge má predpísať len lekár špecialista so skúsenosťami v liečbe schválenej indikácie alebo sa má predpísať pod jeho dohľadom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna 150 mg kapsula jedenkrát denne.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, je potrebné poučiť pacientov, aby neužili vynechanú dávku, ale pokračovali s ďalšou plánovanou dávkou.

Trvanie liečby

V klinických štúdiách pokračovala liečba liekom Erivedge až do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity. Prerušenia liečby trvajúce až do 4 týždňov boli povolené na základe individuálnej znášanlivosti.

Prínos pokračujúcej liečby sa má pravidelne prehodnocovať s optimálnym trvaním liečby, ktoré je rôzne pre každého individuálneho pacienta.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.2). Z celkového počtu 138 pacientov v 4 klinických štúdiách s liekom Erivedge v liečbe pokročilého bazocelulárneho karcinómom približne 40 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a nepozorovali sa žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi týmito a mladšími pacientmi.

Porucha funkcie obličiek

Neočakáva sa, že by mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek ovplyvnila elimináciu vismodegibu a nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa kvôli nežiaducim reakciám majú starostlivo sledovať.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky definovanej pracovnou skupinou Národného onkologického ústavu zaoberajúcou sa orgánovými dysfunkciami (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group - NCI-ODWG)- kritériá pre poruchu funkcie pečene (pozri časť 5.2):

- mierna: hodnota celkového bilirubínu (total bilirubin - TB) \leq horná hranica referenčného rozpätia (upper limit of normal - ULN), hodnota aspartátaminotransferázy (AST) $>$ ULN alebo $ULN < \text{hodnota TB} \leq 1,5\text{-násobok ULN}$, akákoľvek hodnota AST
- stredne ťažká: $1,5\text{-násobok ULN} < \text{hodnota TB} < 3\text{-násobok ULN}$, akákoľvek hodnota AST
- ťažká: $3\text{-násobok ULN} < \text{hodnota TB} < 10\text{-násobok ULN}$, akákoľvek hodnota AST

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Erivedge u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Tento liek sa nemá používať u detí a dospelých vo veku do 18 rokov z dôvodu obáv o bezpečnosť (pozri časti 4.4 a 5.3).

Spôsob podávania

Erivedge je určený na vnútorné použitie. Kapsuly sa musia prehltnúť vcelku a zapiť vodou, s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Kapsuly sa za žiadnych okolností nesmú otvárať, aby sa zabránilo neúmyselnej expozícii pacientov a zdravotníckych pracovníkov.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Ženy, ktoré sú gravidné alebo dojčia (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ženy v reprodukčnom veku, ktoré nedodržia Program prevencie gravidity lieku Erivedge (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné užívanie ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Embryofetálne úmrtie alebo závažné vrodené defekty

Erivedge môže spôsobiť embryofetálne úmrtie alebo závažné vrodené defekty, ak sa podáva gravidnej žene (pozri časť 4.6). Preukázalo sa, že inhibítory Hedgehog dráhy (pozri časť 5.1), ako je vismodegib, sú embryotoxické a/alebo teratogénne u mnohých druhov zvierat a môžu spôsobiť závažné malformácie, vrátane kraniofaciálnych anomálií, defektov stredočiarových štruktúr a defektov končatín (pozri časť 5.3). Erivedge sa nesmie používať počas gravidity (pozri časť 4.3).

Kritéria pre ženu v reprodukčnom veku (women of child-bearing potential - WCBP)

WCBP sa v Programe prevencie gravidity lieku Erivedge definuje ako:

- pohlavne dospelá žena, ktorá
- mala menštruáciu kedykoľvek počas posledných 12 mesiacov,
- nepodstúpila hysterektómiu ani bilaterálnu ooforektómiu, alebo ktorá nemá lekárom potvrdené trvalé predčasné zlyhanie ovárií,
- nemá genotyp XY, Turnerov syndróm ani agenézu maternice,
- má amenoreu po liečbe rakoviny, vrátane liečby liekom Erivedge.

Poradenstvo

Pre WCBP

Erivedge je kontraindikovaný u WCBP, ktorá nedodržuje Program prevencie gravidity lieku Erivedge. WCBP musí porozumieť, že:

- Erivedge vykazuje teratogénne riziko pre nenarodené dieťa,
- nesmie užiť Erivedge, ak je tehotná alebo plánuje otehotnieť,
- musí mať negatívny výsledok tehotenského testu, ktorý urobil zdravotnícky pracovník v časovom intervale 7 dní pred začatím liečby Erivedge,
- musí mať negatívny výsledok tehotenského testu každý mesiac počas liečby, aj v prípade, že sa u nej objavila amenorea.
- nesmie otehotnieť počas užívania Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke,
- musí byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia,
- musí používať 2 metódy odporúčanej antikoncepcie (pozri časť „Ochrana proti počatiu“ nižšie v časti 4.6) počas užívania lieku Erivedge, pokiaľ sa nezaviaže, že nebude mať pohlavný styk (sexuálna abstinencia),
- musí oznámiť svojmu lekárovi, ak v priebehu liečby a počas 24 mesiacov po poslednej dávke nastane ktorákoľvek z nasledujúcich situácií:
 - ak otehotnie alebo si z akéhokoľvek dôvodu myslí, že môže byť tehotná,
 - ak jej vynechá menštruácia,
 - ak prestane používať antikoncepciu, pokiaľ sa nezaviaže, že nebude mať pohlavný styk (sexuálna abstinencia),
 - ak potrebuje zmeniť antikoncepciu počas liečby.
- nesmie dojsť počas užívania Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke.

Pre mužov

Vismodegib je prítomný v semene. Na zabránenie novej expozícii fétu v priebehu tehotenstva musí pacient - muž porozumieť, že:

- Erivedge vykazuje teratogénne riziko pre nenarodené dieťa v prípade nechráneného pohlavného styku s gravidnou ženou,
- musí vždy používať odporúčanú ochranu proti počatiu (pozri časť „Ochrana proti počatiu“ nižšie v časti 4.6),
- oznámi svojmu lekárovi, ak jeho partnerka otehotnie počas jeho užívania lieku Erivedge alebo v priebehu 2 mesiacov po jeho poslednej dávke.

Pre lekárov (health care providers - HCP)

HCPs musia poučiť pacientov, aby porozumeli a potvrdili že rozumejú všetkým podmienkam Programu prevencie gravidity lieku Erivedge.

Ochrana proti počatiu

WCBP

Ženy-pacientky musia počas liečby liekom Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke používať dve metódy odporúčanej antikoncepcie zahrňujúce jednu vysoko účinnú metódu a bariérovú metódu (pozri časť 4.6).

Muži

Pacienti - muži musia vždy, aj po vazektómii, používať kondóm (so spermicídom, ak je dostupný) pri pohlavnom styku s partnerkou počas užívania Erivedge a počas 2 mesiacov po poslednej dávke (pozri časť 4.6).

Testovanie gravidity

U WCBP má byť zdravotníckym pracovníkom pod lekársnym dohľadom vykonaný tehotenský test, v priebehu 7 dní pred začatím liečby a jedenkrát za mesiac v priebehu liečby. Tehotenské testy majú mať minimálnu citlivosť 25 mIU/ml, podľa lokálnej dostupnosti. Pacientky, u ktorých sa objaví amenorea počas liečby liekom Erivedge, majú počas liečby pokračovať v testovaní gravidity raz za mesiac.

Obmedzenia na predpisovanie a vydávanie pre WCBP

Erivedge sa má predpísať a vydať v priebehu a maximálne 7 dní od negatívneho tehotenského testu (deň vykonania tehotenského testu = deň 1). Predpisovanie lieku Erivedge sa má obmedziť na 28 dní liečby a pokračovanie v liečbe si vyžaduje nový lekársky predpis.

Vzdelávací materiál

Na pomoc zdravotníckym pracovníkom a pacientom zabrániť embryonálnej a fetálnej expozícii lieku Erivedge, poskytne držiteľ rozhodnutia o registrácii vzdelávacie materiály (Program prevencie gravidity lieku Erivedge) na zdôraznenie možných rizík spojených s používaním lieku Erivedge.

Účinky na postnatálny vývoj

V súvislosti s používaním lieku Erivedge boli u pediatrických pacientov hlásené prípady predčasnej fúzie epifýz a predčasného nástupu puberty. Vzhľadom na dlhý polčas rozpadu, aj po ukončení liečby môže dôjsť k predčasnej fúzii alebo sa môže zhoršiť. U zvierat sa ukázalo, že vismodegib zapríčiňuje závažné ireverzibilné zmeny v raste zubov (degenerácia/nekróza odontoblastov, tvorba tekutinou naplnených cýst v zubnej dreni, osifikácia koreňového kanálíka a hemorágia) a uzavretie epifyzárnych rastových platničiek. Zistenia o predčasnej fúzii epifýz naznačujú potenciálne riziko nízkeho vzrastu a deformít zubov u dojčiat a detí (pozri časť 5.3).

Darovanie krvi

Pacienti nemajú darovať krv v priebehu užívania lieku Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke.

Darovanie spermií

Mužskí pacienti nemajú darovať spermie počas užívania lieku Erivedge a počas 2 mesiacov po poslednej dávke.

Interakcie

Súbežnej liečbe silnými induktormi CYP (napr. rifampicín, karbamazepín alebo fenytoín) sa treba vyhýbať, pretože nie je možné vylúčiť riziko znížených plazmatických koncentrácií a zníženej účinnosti vismodegibu (pozri tiež časť 4.5).

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions), vrátane prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu/toxickej epidermálnej nekrolýzy (SJS/TEN), liekovej reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta vyskytla niektorá z týchto reakcií pri použití vismodegibu, liečba vismodegibom sa u tohto pacienta nesmie znovu začať.

Pomocné látky

Kapsuly Erivedge obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky súbežne podávaných liekov na vismodegib

Klinicky významné farmakokinetické (FK) interakcie medzi vismodegibom a látkami zvyšujúcimi hodnotu pH sa neočakávajú. Výsledky klinickej štúdie preukázali 33 % zníženie koncentrácií vismodegibu vo forme neviazaného liečiva po 7 dňoch súbežnej liečby s 20 mg rabeprazolu (inhibitor protónovej pumpy) podanými 2 hodiny pred každým podaním vismodegibu. Neočakáva sa, že by táto interakcia bola klinicky významná.

Klinicky významné FK interakcie medzi vismodegibom a inhibítormi CYP450 sa neočakávajú. Výsledky klinickej štúdie preukázali 57 % zvýšenie koncentrácií vismodegibu vo forme neviazaného liečiva na 7. deň po súbežnej liečbe so 400 mg flukonazolu (stredne silný inhibitor CYP2C9) denne, ale neočakáva sa, že by táto interakcia bola klinicky významná. Itrakonazol (silný inhibitor CYP3A4) v dávke 200 mg denne neovplyvnil hodnotu AUC_{0-24h} vismodegibu po 7 dňoch súbežnej liečby u zdravých dobrovoľníkov.

Klinicky významné FK interakcie medzi vismodegibom a inhibítormi P-gp sa neočakávajú. Výsledky klinickej štúdie so zdravými dobrovoľníkmi preukázali, že medzi vismodegibom a itrakonazolom (silný inhibitor P-glykoproteínu) nie je žiadna klinicky významná FK interakcia.

Pri podávaní vismodegibu s induktormi CYP (rifampicín, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný), môže byť expozícia vismodegibu znížená (pozri časti 4.3 a 4.4).

Účinky vismodegibu na súbežne podávané lieky

Kontraseptívne steroidy

Výsledky interakčnej štúdie liečivo-liečivo uskutočnenej u pacientov s rakovinou preukázali, že systémová expozícia etinylestradiolu a noretindronu pri súbežnom podávaní s vismodegibom nie je zmenená.

Avšak interakčná štúdia trvala len 7 dní a nie je možné vylúčiť, že vismodegib po dlhšej liečbe je induktor enzýmov, ktoré metabolizujú kontraseptívne steroidy. Indukcia môže viesť k poklesom systémovej expozície týchto kontraseptívnych steroidov a tým zníženiu antikoncepcnej účinnosti.

Účinky na špecifické enzýmy a transportéry

In vitro štúdie naznačujú, že vismodegib má potenciál pôsobiť ako inhibitor proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP). Údaje o interakcii *in vivo* nie sú k dispozícii. Nie je možné vylúčiť, že vismodegib môže zapríčiniť zvýšenú expozíciu liečiv transportovaných týmito proteínom, ako je rosuvastatín, topotekán a sulfasalazín. Súbežné podávanie sa má uskutočniť s opatrnosťou a môže byť potrebná úprava dávky.

Klinicky významné FK interakcie medzi vismodegibom a substrátmi CYP450 sa neočakávajú.

In vitro, CYP2C8 bol najcitlivejšou CYP izoformou pre inhibíciu vismodegibom. Avšak výsledky interakčnej štúdie liečivo-liečivo uskutočnenej u pacientov s rakovinou preukázali, že systémová expozícia rosiglitazónu (substrátu CYP2C8) nie je zmenená. Takže inhibíciu enzýmov CYP vismodegibom *in vitro* je možné vylúčiť.

In vitro je vismodegib inhibitorom OATP1B1. Nie je možné vylúčiť, že vismodegib môže zvýšiť expozíciu substrátov OATP1B1, napr. bosentanu, ezetimibu, glibenklamidu, repaglinidu, valsartanu a statínov. Nevyhnutná je opatrnosť najmä, ak je vismodegib podávaný v kombinácii s akýmkoľvek statínom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku (WCBP)

Z dôvodu rizika embryofetálneho úmrtia alebo závažných vrodených defektov spôsobených vismodegibom nesmú byť ženy užívajúce Erivedge tehotné ani nesmú otehotnieť v priebehu liečby a počas 24 mesiacov po poslednej dávke (pozri časti 4.3 a 4.4).

Erivedge je kontraindikovaný u WCBP, ktoré nedodržiajú Program prevencie gravidity lieku Erivedge.

V prípade gravidity alebo vynechanej menštruácie

Ak pacientka otehotnie, vynechá jej menštruácia alebo má z akéhokoľvek dôvodu podozrenie, že môže byť tehotná, musí okamžite upozorniť svojho ošetrojúceho lekára.

Pretrvávajúce chýbanie menštruácie počas liečby liekom Erivedge sa má považovať, až do lekárskeho vyšetrenia a potvrdenia za znak gravidity.

Ochrana proti počatiu u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku (WCBP)

WCBP musí byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia. Počas liečby liekom Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke musí používať dve metódy odporúčanej antikoncepcie zahŕňajúce jednu vysoko účinnú metódu a bariérovú metódu. WCBP s nepravidelnou menštruáciou alebo bez menštruácie musí dodržiavať všetky odporúčania účinnej antikoncepcie.

Muži

Vismodegib je prítomný v semene. Na zabránenie novej fetálnej expozícii v priebehu tehotenstva musia pacienti - muži vždy, aj po vazektómii, používať kondóm (so spermicídmi, ak je dostupný) pri pohlavnom styku so ženou počas užívania lieku Erivedge a počas 2 mesiacov po poslednej dávke.

Odporúčané formy vysoko účinných metód, sú nasledovné:

- hormonálna depotná injekcia
- podviazanie vajcovodov
- vazektómia
- vnútromaternicové teliesko (IUD).

Odporúčané formy bariérových metód sú nasledovné:

- akýkoľvek mužský kondóm (so spermicídmi, ak je dostupný)
- pesar (so spermicídmi, ak je dostupný).

Gravidita

Ak sa Erivedge podáva gravidnej žene, môže spôsobiť embryofetálne úmrtie alebo závažné vrodené defekty (pozri časť 4.4). Preukázalo sa, že inhibítory Hedgehog dráhy (pozri časť 5.1), ako je vismodegib, sú embryotoxické a/alebo teratogénne u mnohých druhov zvierat a môžu spôsobiť závažné malformácie, vrátane kraniofaciálnych anomálií, defektov stredočiarových štruktúr a defektov končatín (pozri časť 5.3). V prípade gravidity u ženy liečenej liekom Erivedge sa musí liečba okamžite ukončiť.

Dojčenie

Nie je známe, do akej miery sa vismodegib vylučuje do materského mlieka. Z dôvodu jeho potenciálu zapríčiniť závažné vývojové poruchy nesmú ženy dojčiť počas užívania Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke (pozri časti 4.3 a 5.3).

Fertilita

Liečba liekom Erivedge môže poškodiť fertilitu žien (pozri časť 5.3). Reverzibilita poškodenia fertility nie je známa. Navyše sa v klinických štúdiách u WCBP pozorovala amenorea (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby liekom Erivedge sa majú s WCBP prediskutovať stratégie zachovania fertility.

Poškodenie fertility mužov sa neočakáva (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Erivedge nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions - ADR) vyskytujúce sa u ≥ 30 % pacientov boli svalové spazmy (74,6 %), alopecia (65,9 %), dysgeúzia (58,7 %), zníženie hmotnosti (50 %), únava (47,1 %), nauzea (34,8 %) a hnačka (33,3 %).

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

ADR sú uvedené v tabuľke 1 nižšie podľa triedy orgánových systémov (TOS) a absolútnej frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Bezpečnosť lieku Erivedge sa hodnotila v klinických štúdiách so 138 pacientmi liečenými pre pokročilý bazocelulárny karcinóm (advanced basal cell carcinoma - aBCC), ktorý zahŕňa obidva, metastatický BCC (mBCC) aj lokálne pokročilý BCC (laBCC). V štyroch nezaslepených klinických štúdiách fázy 1 a 2 boli pacienti liečení minimálne jednou dávkou Erivedge v monoterapii v dávkach ≥ 150 mg. Dávky > 150 mg nevedli v klinických štúdiách k vyšším plazmatickým koncentráciám a pacienti na dávkach > 150 mg boli zahrnutí do analýzy. Bezpečnosť bola dodatočne posudzovaná v postregistračnej štúdii u 1215 pacientov s aBCC, ktorí boli hodnotení z hľadiska bezpečnosti a liečení dávkou 150 mg. Vo všeobecnosti sa pozorovaný bezpečnostný profil naprieč štúdiami zhodoval u pacientov s mBCC a laBCC, ako je to popísané nižšie.

Tabuľka 1 ADR vyskytujúce sa u pacientov liečených liekom Erivedge

MedDRA TOS	Veľmi časté	Časté	Frekvencia neznáma
Poruchy endokrinného systému			predčasný nástup puberty****
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	dehydratácia	
Poruchy nervového systému	dysgeúzia ageúzia	hypogeúzia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea hnačka zápcha vracanie dyspepsia	bolesť v hornej časti brucha bolesť brucha	
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené hladiny pečeňových enzýmov**	liekom indukované poškodenie pečene*****
Poruchy kože a podkožného tkaniva	alopécia pruritus vyrážka	madaróza abnormálny rast vlasov	Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)/ Toxická epidermálna nekrolýza (TEN)/Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS) a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)*****
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové spazmy artralgia bolesť v končatinách	bolesť chrbta bolesť svalov a kostí hrudníka myalgia bolesť v boku bolesť svalov a kostí zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi***	predčasná fúzia epifýz****
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	amenorea*		

MedDRA TOS	Veľmi časté	Časté	Frekvencia neznáma
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zníženie hmotnosti únava bolesť	asténia	
<p>Všetky hlásenia sú založené na ADR všetkých stupňov pomocou kritérií toxicity Národného onkologického inštitútu pre nežiaduce udalosti v 3.0 s výnimkou tých, u ktorých je uvedené inak.</p> <p>*Zo 138 pacientov s pokročilým BCC bolo 10 WCBP. Medzi týmito ženami sa amenorea pozorovala u 3 pacientok (30 %).</p> <p>MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) = slovník medicínskych termínov.</p> <p>**Zahŕňa uprednostňované temíny : abnormality pečenevých testov, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie gama-glutamyl transferázy, zvýšenie aspartátaminotrasferázy, zvýšenie alkalickéj fosfázy, zvýšenie pečenevých enzýmov</p> <p>***Pozorované počas postregistračnej štúdie u 1215 pacientov hodnotených z hľadiska bezpečnosti</p> <p>****Po uvedení lieku na trh boli hlásené individuálne prípady u pacientov s meduloblastómom (pozri časť 4.4).</p> <p>***** Po uvedení lieku na trh boli u pacientov hlásené prípady liekom indukovaného poškodenia pečene</p> <p>***** Po uvedení lieku na trh boli u pacientov hlásené prípady závažných kožných nežiaducich reakcií (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) (vrátane SJS/TEN, DRESS a AGEP).</p>			

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Erivedge sa podával v dávkach 3,6-násobne vyšších ako je odporúčaná denná dávka 150 mg. Počas týchto klinických štúdií sa nepozorovali žiadne zvýšenia hladiny vismodegibu v plazme alebo toxicite.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XJ01.

Mechanizmus účinku

Vismodegib je perorálne dostupný inhibítor Hedgehog dráhy s malou molekulou. Signalizácia Hedgehog dráhy cez transmembránový proteín Smoothed (SMO) vedie k aktivácii a nukleárnej lokalizácii transkripčných faktorov onkogénu spojeného s gliómom (Glioma-Associated Oncogene – GLI) a k indukcii cieľových génov Hedgehog. Mnohé z týchto génov sú zapojené do proliferácie, prežívania a diferenciacie. Vismodegib sa viaže a inhibuje SMO proteín, a tým zabraňuje transdukcii signálu Hedgehog.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pivotné klinické skúšanie ERIVANCE BCC (SHH4476g) bolo medzinárodnou, multicentrickou, 2-kohortnou štúdiou s jedným ramenom. Metastatický BCC bol definovaný ako BCC, ktorý sa rozšíril okrem kože aj do iných častí tela, vrátane lymfatických uzlín, pľúc, kostí a/alebo vnútorných orgánov. Pacienti s laBCC mali kožné lézie, ktoré neboli vhodné pre chirurgický zákrok (neoperovateľné, niekoľkokrát recidivujúce, u ktorých sa kuratívna resekcia nepovažovala za pravdepodobnú alebo u ktorých by chirurgický zákrok mohol mať za následok značnú deformitu alebo chorobnosť) a u ktorých bola rádioterapia neúspešná alebo kontraindikovaná alebo nevhodná. Pred zaradením do štúdie bola diagnóza BCC potvrdená histológiou. Pacienti s Gorlinovým syndrómom, ktorí mali aspoň jednu aBCC léziu a spĺňali kritéria pre zaradenie, boli spôsobilí zúčastniť sa štúdie. Pacienti boli liečení perorálnymi dennými dávkami 150 mg Erivedge.

Medián veku populácie s hodnotiteľnou účinnosťou bol 62 rokov (46 % bolo vo veku aspoň 65 rokov), 61 % mužského pohlavia a 100 % bielej pleti. V skupine mBCC 97 % pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu vrátane chirurgického zákroku (97 %), rádioterapie (58 %) a systémovej liečby (30 %). V skupine laBCC (n = 63) 94 % pacientov podstúpilo predchádzajúce liečby vrátane chirurgického zákroku (89 %), rádioterapie (27 %) a systémovej/lokálnej liečby (11 %). Medián trvania liečby bol 12,9 mesiacov (rozmedzie 0,7 až 47,8 mesiacov).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola miera objektívnych odpovedí (objective response rate – ORR) hodnotená nezávislou skupinou posudzovateľov (independent review facility - IRF), tak ako je zhrnuté v tabuľke 2. Objektívna odpoveď bola definovaná ako úplná alebo čiastočná odpoveď stanovená v dvoch po sebe nasledujúcich hodnoteniach s odstupom aspoň 4 týždne. V skupine mBCC bola odpoveď nádoru hodnotená podľa kritérií vyhodnotenia odpovede pri solídnych nádoroch (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - RECIST) verzia 1.0. V skupine laBCC bola odpoveď nádoru hodnotená na základe vizuálneho posúdenia vonkajšieho nádoru a ulcerácie, zobrazenia nádoru (kde to bolo vhodné) a biopsie nádoru. V skupine laBCC bol pacient považovaný za respondéra, ak spĺňal aspoň jedno z nasledujúcich kritérií a nemal progresiu: (1) zníženie veľkosti lézie o ≥ 30 % [súčtu najdlhších priemerov (SLD)], od východiskovej hodnoty v cieľových léziách pomocou rádiografie; (2) zníženie SLD o ≥ 30 % od východiskovej hodnoty vo vonkajšom viditeľnom rozmere cieľových lézií; (3) úplný ústup ulcerácie vo všetkých cieľových léziách. Kľúčové údaje sú sumarizované v tabuľke 2.

Tabuľka 2 SHH4476g Výsledky účinnosti lieku Erivedge (IRF hodnotenie po 21 mesiacoch, hodnotenie skúšajúcim po 39 mesiacoch od zaradenia posledného pacienta): pacienti s hodnotiteľnou účinnosťou^{*,†}

	Hodnotený IRF		Hodnotený skúšajúcim	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Respondéri 95 % IS pre kompletnú remisiu	11 (33,3 %) (19,2 %, 51,8 %)	30 (47,6 %) (35,5 %, 60,6 %)	16 (48,5 %) (30,8 %, 66,2 %)	38 (60,3 %) (47,2 %, 71,7 %)
Kompletná remisia	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Parciálna remisia	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabilizácia ochorenia	20	22	14	15
Progresia ochorenia [‡]	1	8	2	6
Medián trvania remisie (mesiace) (95 % IS)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Medián prežívania bez progresie (mesiace) (95 % IS)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Medián OS (mesiace) (95 % IS)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE, NE)
Miera 1-ročného prežívania (95 % IS)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NE= neodhadnutelné

* Populácia pacientov s hodnotiteľnou účinnosťou je definovaná ako všetci zaradení pacienti, ktorí dostali akékoľvek množstvo lieku Erivedge a u ktorých sa interpretácia archívneho tkaniva alebo východiskovej biopsie nezávislým patológom zhodovala s BCC.

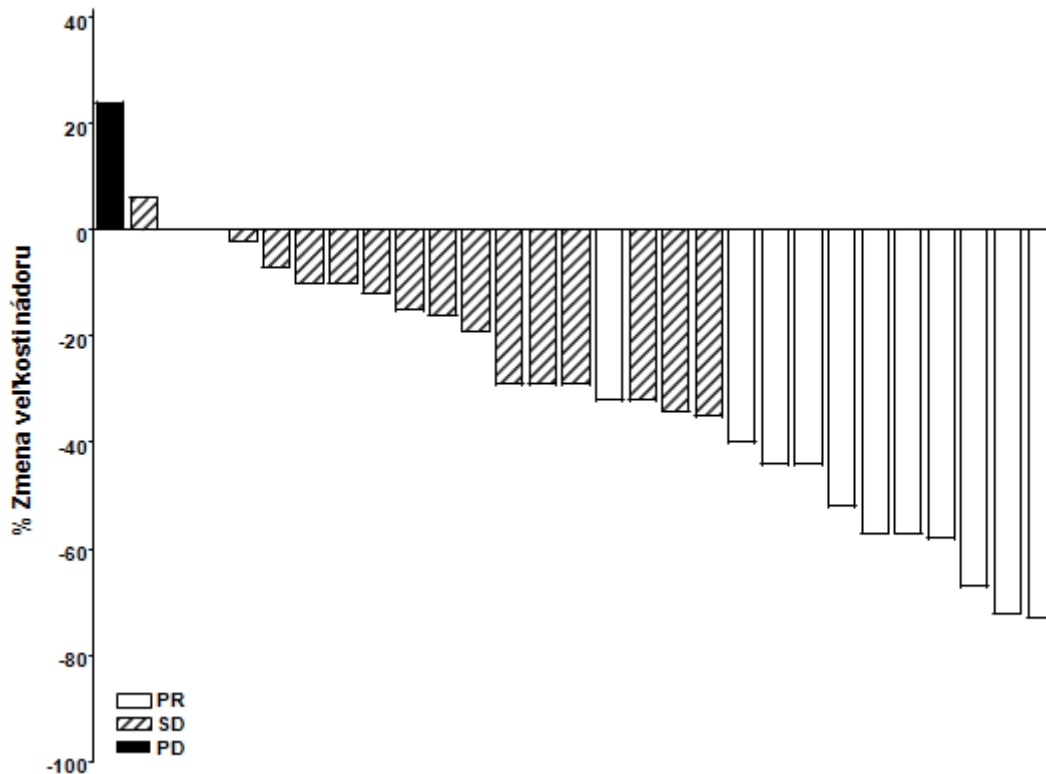
† Nehodnotiteľné/chýbajúce údaje zahŕňali 1 pacienta s mBCC a 4 pacientov s laBCC.

‡ Progresia v skupine s laBCC je definovaná ako splnenie ktoréhokoľvek z nasledujúcich kritérií: (1) zvýšenie súčtu najdlhších rozmerov (SLD) o ≥ 20 % od najnižšej hodnoty v cieľových léziách (zistené buď rádiografiou alebo vonkajším viditeľným rozmerom), (2) Nová ulcerácia cieľových lézií pretrvávajúca bez dôkazu hojenia počas minimálne 2 týždňov, (3) Nové lézie zistené rádiografiou alebo lekárske vyšetrením, (4) Progresia necieľových lézií na základe RECIST kritérií.

** 54 % laBCC pacientov nemalo žiadny histopatologický dôkaz o BCC po 24. týždňov.

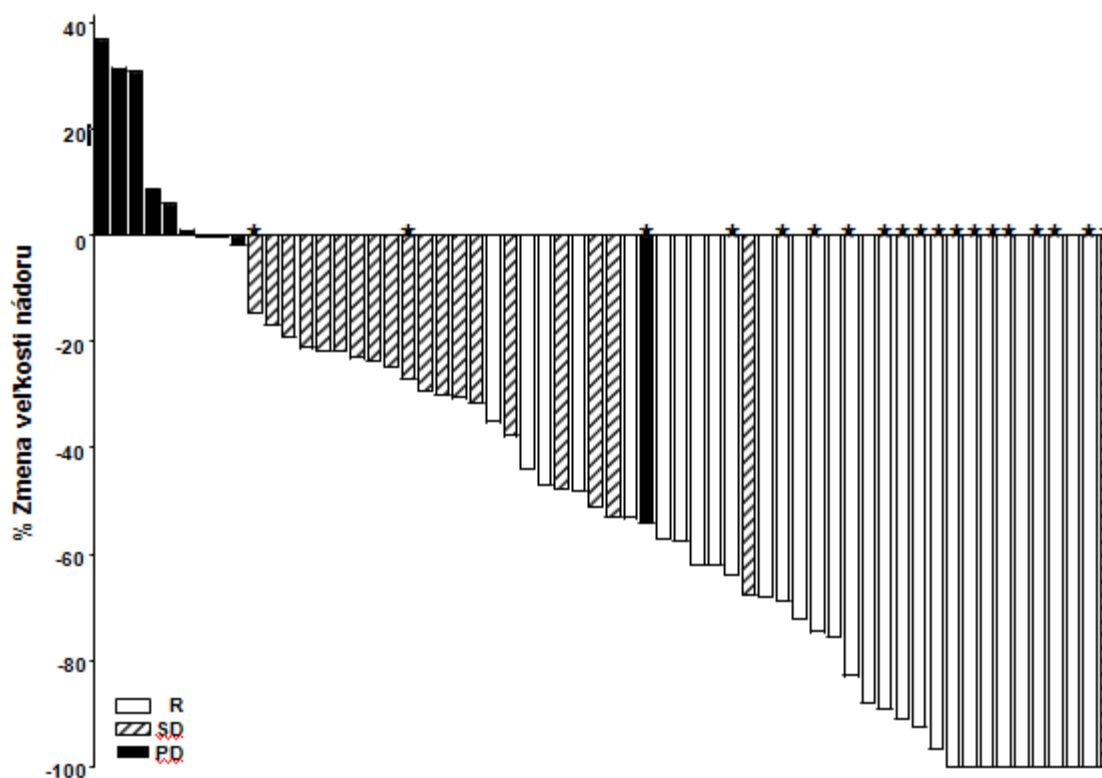
Tak ako je to graficky zobrazené na obrázkoch 1 a 2, ktoré zobrazujú maximálne zníženie veľkosti cieľovej lézie (cieľových lézií) u každého pacienta, u väčšiny pacientov v oboch skupinách došlo k zmenšeniu nádoru podľa hodnotenia IRF.

Obrázok 1 SHH4476g Skupina s metastatickým BCC



Poznámka: Veľkosť nádoru vychádza zo súčtu najdlhších rozmerov cieľových lézií. PD = progresívne ochorenie, SD = stabilizované ochorenie, PR = čiastočná odpoveď. 3 pacienti mali najlepšiu percentuálnu zmenu veľkosti nádoru 0; na obrázku sú zobrazení ako minimálne pozitívne stĺpce. Štyria pacienti nie sú na obrázku zobrazení: 3 pacienti so stabilizovaným ochorením boli hodnotení len necieľovými léziami a 1 pacient nebol hodnotiteľný.

Obrázok 2 SHH4476g Skupina s lokálne pokročilým BCC



Poznámka: Veľkosť nádoru vychádza zo súčtu najdlhších rozmerov cieľových lézií. PD = progresívne ochorenie, SD = stabilizované ochorenie, R = odpoveď, * = úplný ústup ulcerácie (ulcerácií). Posúdenie odpovede je založené na kombinovanom koncovom ukazovateli definovanom vyššie. Štyria pacienti nemali zmerané lézie a neboli zaradení do súboru.

Čas do maximálneho zmenšenia nádoru

U pacientov, ktorí dosiahli zmenšenie nádoru, bol podľa IRF hodnotenia medián času do maximálneho zmenšenia nádoru 5,6 a 5,5 mesiacov pre laBCC a mBCC pacientov v uvedenom poradí. Podľa hodnotenia skúšajúceho bol medián času do maximálneho zmenšenia nádoru 6,7 a 5,5 mesiacov pre laBCC a mBCC pacientov v uvedenom poradí.

Elektrofyziológia srdca

V dôkladnej štúdií QTc u 60 zdravých jedincov nemali terapeutické dávky Erivedge žiadny vplyv na QTc interval.

Výsledky postregistračnej štúdie

V postregistračnom, otvorenom, jednoramennom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (MO25616) s 1232 pacientmi s pokročilým BCC, bolo z hľadiska bezpečnosti a účinnosti sledovaných 1215 pacientov, buď s laBCC (n = 1119) alebo mBCC (n = 96). LaBCC bolo definované ako kožné lézie nevhodné na chirurgický zákrok (neoperovateľné alebo chirurgický zákrok, ktorý by spôsobil rozsiahle deformity), a u ktorých bola rádioterapia neúspešná alebo kontraindikovaná. Metastazujúci BCC bol definovaný ako histologicky potvrdené vzdialené metastázy. Pred zaradením do štúdie bol metastazujúci BCC potvrdený histologicky. Pacienti boli liečení 150 mg perorálnou dávkou Erivedge. Medián veku pacientov bol 72 rokov. Väčšina pacientov boli muži (57 %); 8 % s mBCC, zatiaľ čo 92 % s laBCC. Väčšina pacientov metastatickej kohorty podstúpila predchádzajúcu liečbu, ktorá zahŕňala chirurgické zákroky (91 %), rádioterapiu (62 %) a systémovú liečbu (16 %). Väčšina pacientov lokálne pokročilej kohorty podstúpila predchádzajúcu liečbu, ktorá zahŕňala chirurgické zákroky (85%), rádioterapiu (28 %) a systémovú liečbu (7 %). Medián trvania liečby u všetkých pacientov bol 8,6 mesiaca (rozsah 0 až 44,1).

Z populácie pacientov, kde bolo možné hodnotiť účinnosť a bezpečnosť s merateľným a histologicky potvrdeným ochorením, reagovalo podľa kritérií RECIST v.1.1. na liečbu 68,5 % pacientov v kohorte s laBCC a 36,9 % pacientov v kohorte s mBCC. U pacientov s potvrdenou odpoveďou (čiastočnou alebo úplnou) bol medián trvania odpovede 23,0 mesiaca (95% interval spoľahlivosti: 20,4; 26,7) v kohorte s laBCC a 13,9 mesiaca (95% interval spoľahlivosti: 9,2; NE) v kohorte s mBCC. Celkovú odpoveď dosiahlo 4,8 % pacientov v kohorte s mBCC a 33,4 % pacientov kohorte s laBCC. Čiastočnú odpoveď dosiahlo 32,1 % pacientov v kohorte s mBCC a 35,1 % pacientov v kohorte s laBCC.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Erivedge vo všetkých vekových podskupinách pediatrickej populácie s bazocelulárnym karcinómom (pozri časť 4.2 pre informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Erivedge je vysoko permeabilná látka s nízkou rozpustnosťou vo vode (BCS trieda 2). Priemerná (CV %) absolútna biologická dostupnosť jednorazovej dávky lieku Erivedge je 31,8 (14,5) %. Absorpcia je saturateľná, čomu nasvedčuje chýbajúce na dávke závislé zvýšenie v expozícii po jednorazovej dávke 270 mg a 540 mg lieku Erivedge. Za klinicky dôležitých pomerov (rovnovážny stav) nie je FK vismodegibu ovplyvnená potravou. Erivedge sa preto môže užívať bez ohľadu na jedlo.

Distribúcia

Distribučný objem vismodegibu je nízky, pohybuje sa od 16,4 do 26,6 l. *In vitro* je väzba vismodegibu na proteíny ľudskej plazmy pri klinicky významných koncentráciách vysoká (97 %). Vismodegib sa viaže na oba, ľudský sérový albumín a alfa-1-kyslý glykoproteín (alpha-1-acid glycoprotein - AAG). *In vitro* je väzba na AAG saturateľná pri klinicky významných koncentráciách saturateľná. *Ex vivo* je väzba na plazmatické proteíny u ľudských pacientov > 99 %. Koncentrácie vismodegibu výrazne korelujú s hladinami AAG, o čom svedčia paralelné fluktuácie AAG a celkového vismodegibu v priebehu času a trvale nízke hladiny neviazaného vismodegibu.

Biotransformácia

Vismodegib sa pomaly eliminuje kombináciou metabolizmu a exkrécie východiskového liečiva. Vismodegib sa nachádza prevažne v plazme, s koncentraciami predstavujúcimi viac ako 98 % z celkového počtu cirkulujúcich koncentrácií (vrátane súvisiacich metabolitov). Metabolické dráhy vismodegibu u ľudí zahŕňajú oxidáciu, glukuronidáciu a zriedkavo rozpad pyridínového kruhu. Zdá sa, že CYP2C9 čiastočne prispieva k metabolizmu vismodegibu *in vivo*.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne označenej dávky sa vismodegib absorboval a pomaly eliminoval kombináciou metabolizmu a exkrécie východiskového liečiva, z ktorého väčšina sa vylúči stolicou (82 % podanej dávky), pričom 4,4 % podanej dávky sa vylúči močom. Vismodegib a s ním spojené metabolické produkty sa eliminujú predovšetkým prostredníctvom pečene.

Zdá sa, že pri nepretržitom dávkovaní jedenkrát denne je farmakokinetika vismodegibu nelineárna z dôvodu saturateľnej absorpcie a saturateľnej väzby na bielkoviny. Po jednorazovej perorálnej dávke má vismodegib terminálny polčas približne 12 dní.

Zdanlivý polčas vismodegibu v rovnovážnom stave sa pri nepretržitom dávkovaní odhaduje na 4 dni. Pri nepretržitom dennom dávkovaní dochádza k 3-násobnej akumulácii plazmatických koncentrácií vismodegibu.

Vismodegib inhibuje UGT2B7 *in vitro* a nie je možné vylúčiť, že inhibícia sa odohráva aj *in vivo* v čreve.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Existujú len obmedzené údaje u starších pacientov. V klinických skúšaníach s aBCC bolo približne 40 % pacientov v geriatrickom veku (≥ 65 rokov). Populačná farmakokinetická analýza naznačuje, že vek nemá klinicky významný vplyv na koncentráciu vismodegibu v rovnovážnom stave.

Pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy kombinovaných údajov od 121 mužov a 104 žien sa zdá, že pohlavie neovplyvňuje farmakokinetiku vismodegibu.

Rasa

K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov inej ako bielej pleti. Keďže počet osôb, ktoré neboli bielej pleti, tvoril len < 3 % celkovej populácie (6 černochovo, 219 belochov), rasa sa nehodnotila ako kovariát v populačnej farmakokinetickej analýze.

Porucha funkcie obličiek

Perorálne podaný vismodegib sa obličkami vylučuje v malej miere. Mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek preto pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vismodegibu. Na základe populačnej FK analýzy u pacientov s miernou (hodnota klírensu kreatinínu (CrCl) prepočítaná na plochu telesného povrchu (BSA) 50 až 80 ml/min, $n=58$) a so stredne ťažkou (hodnota CrCl prepočítaná na BSA 30 až 50 ml/min, $n=16$) poruchou funkcie obličiek sa zistilo, že mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku vismodegibu (pozri časť 4.2). K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Hlavné eliminačné dráhy vismodegibu zahŕňajú hepatálny metabolizmus a biliárnu/intestinálnu exkréciu. V klinickej štúdií s pacientmi s poruchou funkcie pečene (stupeň poruchy určený na základe hladín AST a celkového bilirubínu osoby) sa po opakovanom podávaní vismodegibu preukázalo, že u pacientov s miernou (podľa kritérií NCI-ODWG, $n=8$), so stredne ťažkou (podľa kritérií NCI-ODWG, $n=6$) a s ťažkou (podľa kritérií NCI-ODWG, $n=3$) poruchou funkcie pečene je farmakokinetický profil vismodegibu porovnateľný s profilom u osôb s normálnou funkciou pečene ($n=9$) (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický profil bezpečnosti lieku Erivedge sa hodnotil u myší, potkanov a psov.

Toxicita po opakovanej dávke

Vo všeobecnosti bola znášanlivosť lieku Erivedge v štúdiách toxicity po opakovaných dávkach u potkanov a psov obmedzená na nešpecifické prejavy toxicity zahrňujúce zníženie prírastku telesnej hmotnosti a spotreby jedla. Ďalšie zistenia pri klinicky významných expozíciách zahrňovali fekálne zmeny; zášklby alebo trasenie kostrových svalov; alopeciu; opuch, folikulárnu hyperkeratózu a zápal bruška labky; a zvýšený LDL a HDL cholesterol. U niektorých psov sa pri klinicky významných expozíciách pozoroval znížený hematokrit alebo počet krvných doštičiek; u postihnutých zvierat sa však nepozoroval žiadny dôkaz o primárnom vplyve na kostnú dreň.

Karcinogenita

Štúdie karcinogenity boli uskutočnené u myší a potkanov. Karcinogénny potenciál bol identifikovaný len u potkanov a bol obmedzený na benígne nádory z vlasového folikulu, vrátane pilomatrikómov a keratoakantómov pri $\geq 0,1$, resp. $\geq 0,6$ násobku rovnovážneho stavu AUC (0-24 h) odporúčanej ľudskej dávky. U žiadneho z testovaných druhov neboli identifikované malígne nádory. Benígne

nádory z vlasového folikulu sa nezaznamenali v klinických štúdiách s liekom Erivedge a význam tohto zistenia pre ľudí je nejasný.

Mutagenita

V *in vitro* testoch (reverznej bakteriálnej mutagenézy [Ames] a testoch chromozómových aberácií na ľudských lymfocytoch) ani v *in vivo* mikronukleárnom teste na kostnej dreni potkanov sa nezistil žiadny dôkaz o genotoxicite.

Fertilita

V 26-týždňovej štúdií zameranej na fertilitu, v ktorej sa vismodegib podával potkanom, bolo pozorované výrazné zvýšenie absolútnej hmotnosti pri semenných mechúrikoch a zníženie absolútnej hmotnosti pri prostate. Navyše, pomer hmotnosti orgánov voči konečnej hmotnosti tela bol výrazne zvýšený pri nadsemenníkoch, chvoste nadsemenníkov (cauda epididymis), semenníkoch a semenných mechúrikoch. V rovnakej štúdií, sa pri dávke 100 mg/kg/deň (zodpovedajúcej 1,3-násobku hodnoty AUC_{0-24h} v rovnovážnom stave, ktorá sa dosiahne po podávaní dávky odporúčanej pre ľudí) nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné orgány samcov ani vplyv na ukazovatele fertility samcov vrátane percentuálnej motility spermíí, a to na konci obdobia podávania lieku alebo obdobia zotavovania sa. Okrem toho sa v štúdiách celkovej toxicity vismodegibu nepozorovali žiadne účinky na reprodukčné orgány samcov až do 26. týždňa u pohlavne zreých potkanov a psov. Zvýšený počet degenerujúcich zárodočných buniek a hypospermia, ktoré boli pozorované u pohlavne nezreých psov pri dávke ≥ 50 mg/kg/deň v 4-týždňovej štúdií celkovej toxicity, mali neurčitú súvislosť s vismodegibom.

V 26-týždňovej štúdií zameranej na fertilitu, v ktorej sa vismodegib podával potkanom, sa pri dávke 100 mg/kg/deň pozorovali účinky na reprodukčné orgány samíc súvisiace s vismodegibom, ktoré zahŕňali znížený počet uhnieszených oplodnených vajíčok, zvýšenú percentuálnu stratu oplodnených vajíčok pred uhnieszením a znížený počet samíc so životaschopnými embryami, a to bezprostredne po ukončení liečby. Podobné nálezy sa nepozorovali po 16-týždňovom období zotavovania sa. Nezistili sa žiadne histopatologické zmeny korelujúce s uvedenými nálezmi. Expozícia u samíc potkanov dosiahnutá po podávaní dávky 100 mg/kg zodpovedá 1,2-násobku hodnoty AUC_{0-24h} v rovnovážnom stave, ktorá sa dosiahne po podávaní dávky odporúčanej pre ľudí. V 26-týždňovej štúdií celkovej toxicity vismodegibu sa okrem toho pri dávke 100 mg/kg/deň pozoroval znížený počet žltých teliesok; do konca 8-týždňového obdobia zotavovania sa nedošlo k zvráteniu tohto účinku.

Teratogenita

V štúdií embryofetálneho vývoja, v ktorom sa gravidným potkanom podával denne vismodegib v priebehu organogenézy, vismodegib prechádzal placentou a bol závažne toxický pre zárodok. Malformácie, vrátane kraniofaciálnych anomálií, otvoreného perinea a chýbania a/alebo spojených prstov, sa pozorovali u plodov samíc pri dávke, ktorá zodpovedala 20 % bežnej expozícii v rovnovážnom stave u pacientov a pri vyšších dávkach sa pozorovala 100 % incidencia embryoletality.

Postnatálny vývoj

Štúdie zamerané na hodnotenie potenciálu vismodegibu ovplyvňovať postnatálny vývoj sa neuskutočnili. Ireverzibilné defekty v raste zubov a predčasné uzavretie epifýzárnych rastových platničiek sa však pozorovali v štúdiách toxicity u potkanov pri klinicky významných expozíciách predstavujúcich riziká pre postnatálny vývoj.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
nátriumlaurylsulfát
povidón (K29/32)
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
mastenec
magnéziumstearát

Obal kapsuly

čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Tlačiarenský atrament

šelaková glazúra
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaška s detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 28 tvrdých kapsúl. Uzáver fľašky je z polypropylénu. Vnútorne viečko je z celulózovej lepenky potiahnutej alumíniovou fóliou a voskom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitú kapsulu na konci liečby majú byť pacientom nevyhnutne zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami (ak je to možné napr. vrátili svojmu lekárovi alebo lekárnikovi). Každé balenie obsahuje jednu fľašku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/848/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. júla 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizík**

V každom členskom štáte pred uvedením lieku na trh má držiteľovi rozhodnutia o registrácii národná autorita odsúhlasiť:

- Preložený text pre zdravotníckych pracovníkov
- Metodiku na zbieranie informácií o použití lieku Erivedge a súlad s farmakovigilančným programom gravidity a jeho účinnosť
- Formát a obsah vzdelávacieho materiálu pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má distribuovať list na priamu komunikáciu so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) pri uvedení lieku na trh, ktorý má obsahovať:

- Základný text odsúhlasený posudzovateľom

- Špecifické národné požiadavky odsúhlasené národnou autoritou o:
 - Distribúcií lieku
 - Opatreniach na zabezpečenie, aby všetky náležité činnosti boli uskutočnené pred predpísaním a vydaním lieku Erivedge.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí pre všetkých lekárov, u ktorých predpokladá, že predpisujú Erivedge zabezpečiť nasledovné:

Informáciu o lieku

Kartu pre zdravotníckych pracovníkov

Vzdelávací materiál pre pacienta, t.j. Brožúra

Pokyny na konzultáciu s pacientom

Karta pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce súčasti

- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov v súvislosti s predpisovaním lieku Erivedge
 - Je potrebné poskytovať pacientom komplexné rady a poradenstvo
 - Uistiť sa, že všetci pacienti vyhovujú požiadavkám na bezpečné užívanie lieku Erivedge
 - Je potrebné poskytnúť pacientom vzdelávací materiál
- Informácie pre ženy v reprodukčnom veku
 - Je potrebný mesačný tehotenský test aj v prípade amenorey
 - Potreba primeraných antikoncepčných opatrení počas liečby a 24 mesiacov po ukončení liečby liekom Erivedge
 - Nedojsť počas liečby a 24 mesiacov po ukončení liečby liekom Erivedge
- Informácie pre mužov
 - Je potrebné používať kondómy v prípade pohlavného styku s partnerkou počas liečby a počas 2 mesiacov po ukončení liečby liekom Erivedge
 - Nemajú darovať spermie počas liečby a počas 2 mesiacov po poslednej dávke
- Potreba povedať pacientovi, aby okamžite nahlásil ošetrovateľovi podozrenie na graviditu, ak je pacientom žena alebo partnerka pacienta
 - Zdravotnícky pracovník má vyhodnotiť stupeň gravidity, konzultovať s pacientkou riziko teratogenity a pacientku poslať k špecialistovi
 - Zdravotnícky pracovník má hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii všetky potvrdené gravidity
- Pacientovi je potrebné pripomenúť, aby nepoužité kapsuly na konci liečby vrátil (likvidácia v súlade s národnými požiadavkami)
- Pripomenúť pacientom, že nemajú darovať krv počas liečby a počas 24 mesiacov po poslednej dávke

Pokyny na konzultáciu s pacientom

- Pokyny na konzultáciu s pacientom sa môžu použiť ako návod pre lekárov na informovanie a poučenie pacienta o teratogénnych rizikách lieku Erivedge

Vzdelávací materiál pre pacienta, t.j. Brožúra lieku Erivedge má obsahovať nasledujúce súčasti

- Informácie pre pacientov o teratogénnych rizikách súvisiacich s liekom Erivedge a potrebe zabrániť prípadnej expozícii plodu
- Potrebu vhodnej antikoncepcie a definíciu vhodnej antikoncepcie
- Národné alebo iné aplikovateľné opatrenie ohľadne špecifickej preskripcie a výdaja lieku Erivedge
- Informáciu, že liek Erivedge sa nemá dať inej osobe
- Informácia o likvidácii nespotrebovaného lieku
- Potreba uchovávať liek mimo dohľadu a dosahu detí
- Informácia pre pacientov, že nemajú darovať krv počas liečby liekom Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke

- Informáciu, že pacientka nemá dojčiť počas užívania Erivedge a počas 24 mesiacov po poslednej dávke
- Pacient má informovať zdravotníckych pracovníkov o všetkých nežiaducich účinkoch
- Informácie pre ženy v reprodukčnom veku
 - Popis programu prevencie gravidity
 - Potreba zabezpečiť primerané antikoncepčné opatrenia počas liečby a 24 mesiacov po ukončení liečby liekom Erivedge
 - Tehotenský test vyhodnotený lekárom v časovom intervale maximálne do 7 dní pred začatím liečby a každý mesiac počas liečby
 - Pri podozrení na možné tehotenstvo je potrebné ukončiť liečbu liekom Erivedge
 - Pri podozrení na možné tehotenstvo je nevyhnutné informovať svojho lekára
- Informácie pre mužov
 - Je potrebné používať kondómy (aj keď je muž je po vazektómii) v prípade ak je partnerka gravidná alebo je ženou v reprodukčnom veku, počas liečby a počas 2 mesiacov po ukončení liečby liekom Erivedge
 - V prípade ak jeho partnerka otehotnela je potrebné, aby to pacient okamžite nahlásil svojmu lekárovi
 - Nemá darovať spermie počas liečby a počas 2 mesiacov po poslednej dávke

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Erivedge 150 mg tvrdé kapsuly
vismodegib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg vismodegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Kapsulu nedrvtvte, neatvárajte ani nehryzte
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Riziko závažných vrodených chýb
Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva lieku Erivedge

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužité kapsuly vráťte po ukončení liečby

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRACNÉ ČÍSLO

EU/1/13/848/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

erivedge

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FEAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Erivedge 150 mg tvrdé kapsuly
vismodegib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg vismodegibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu.
Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Kapsulu nedrvtte, neotvárajte ani nehryzte
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Riziko závažných vrodených chýb
Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva lieku Erivedge

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C
Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužité kapsuly vráťte po ukončení liečby

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRACNÉ ČÍSLO

EU/1/13/848/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Erivedge 150 mg tvrdé kapsuly vismodegib

Erivedge môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Môže viesť k úmrtiu dieťaťa pred narodením alebo krátko po narodení. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť. Musíte sa riadiť odporúčaním antikoncepcie popísaným v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Erivedge a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Erivedge
3. Ako užívať Erivedge
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Erivedge
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Erivedge a na čo sa používa

Čo je Erivedge

Je to liek na rakovinu, ktorý obsahuje liečivo vismodegib.

Na čo sa používa Erivedge

Erivedge sa používa na liečbu dospelých s typom rakoviny kože nazývaným pokročilý bazocelulárny karcinóm. Používa sa, keď sa rakovina:

- rozšírila do iných častí vášho tela (nazýva sa „metastatický“ bazocelulárny karcinóm)
- rozšírila do okolitých oblastí a váš lekár sa rozhodol, že nemôže byť liečená chirurgicky ani ožarovaním nádoru (nazýva sa „lokálne pokročilý“ bazocelulárny karcinóm)

Ako Erivedge pôsobí

Bazocelulárny karcinóm vzniká poškodením DNA v normálnej koži a telo nie je schopné toto poškodenie napraviť. Toto poškodenie môže zmeniť spôsob pôsobenia určitých bielkovín v bunkách a poškodené bunky sa menia na rakovinu kože, začnú rásť a deliť sa. Erivedge je protirakovinovým liekom, ktorý účinkuje kontrolou jednej z kľúčových bielkovín zapojených v bazocelulárnom karcinóme. To môže spomaliť alebo zastaviť rast rakovinových buniek alebo ich môže usmrtiť. V dôsledku toho sa rakovina kože môže zmenšiť.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete Erivedge

Prečítajte si špecifické pokyny, ktoré vám poskytne váš lekár, predovšetkým informácie o účinkoch lieku Erivedge na nenarodené deti.

Prečítajte si pozorne a riad'te sa pokynmi v brožúre pre pacienta, ktorú dostanete od vášho lekára.

Neužívajte Erivedge

- ak ste **alergický** na vismodegib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste **tehotná**, ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo ak plánujete otehotniť počas trvania liečby alebo počas 24 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku. Je to preto, že Erivedge môže poškodiť alebo spôsobiť úmrtie vášho nenarodeného dieťaťa.
- ak **dojčíte** alebo plánujete dojčiť počas trvania liečby alebo počas 24 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku. Je to preto, že nie je známe, či Erivedge môže prechádzať do vášho mlieka a spôsobiť poškodenie vášho dieťaťa.
- ak ste schopná otehotniť a nemôžete alebo nechcete dodržiavať nevyhnutné opatrenia na prevenciu tehotenstva, ktoré sú vymenované v **Programe prevencie tehotenstva lieku Erivedge**.
- ak tiež užívate ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek používaný na liečbu depresie (pozri „Iné lieky a Erivedge“).

Viac informácií o tomto programe nájdete v častiach „Tehotenstvo“, „Dojčenie“ a „Plodnosť“ a „Ochrana proti počatiu – pre mužov a ženy“.

Neužívajte tento liek, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik pred užívaním lieku Erivedge.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik predtým, ako začnete užívať Erivedge, ak máte otázky týkajúce sa informácií v tejto časti:

- Nedarujte krv počas liečby a počas 24 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku.
- Ak ste muž, nemáte darovať spermie počas liečby a počas 2 mesiacov po poslednej dávke
- V súvislosti s liečbou liekom Erivedge boli hlásené závažné kožné reakcie. Ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov opísaných v časti 4, prestaňte užívať Erivedge a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Nikdy nedávajte liek nikomu inému. Po ukončení liečby nepoužitý liek vráťte vášmu lekárovi. Porad'te sa so svojím lekárom alebo lekárnikom kam vrátiť nepoužité kapsuly.

Deti a dospelávajúci

Užívanie lieku Erivedge u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov sa neodporúča. Je to preto, že nie je známe, či je bezpečný alebo účinný u osôb v tejto vekovej skupine. Erivedge môže spôsobiť zastavenie rastu kostí a viesť k predčasnemu nástupu puberty (vo veku pred 8. rokom života u dievčat alebo pred 9. rokom života u chlapcov). Môže sa to stať aj po ukončení liečby Erivedgom. V štúdiách s týmto liekom na zvieratách sa pozorovali problémy s rastom zubov a kostí.

Iné lieky a Erivedge

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. To sa týka aj voľnopredajných liekov, vitamínov a rastlinných prípravkov.

Ktorékoľvek lieky môžu ovplyvniť liečbu liekom Erivedge alebo je väčšia pravdepodobnosť, že môžete mať vedľ'ajšie účinky. Erivedge môže ovplyvniť funkciu niektorých liekov.

Svojho lekára obzvlášť informujte, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- rifampicín – používaný na bakteriálne infekcie
- karbamazepín, fenytoín – používané na liečbu epilepsie
- ezetimib a statíny ako sú atorvastatín, fluvastatín, pravastatín, rosuvastatín, simvastatín – používané pri vysokom cholesterole
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan

- topotekán – používaný pri niektorých typoch rakoviny
- sulfasalazín – používaný pri niektorých zápalových ochoreniach a najmä
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – rastlinný liek používaný na liečbu depresie, pretože sa nesmie používať súbežne s liekom Erivedge

Tehotenstvo

Neužívajte Erivedge ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť počas trvania liečby alebo počas 24 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku.

Musíte ukončiť liečbu a okamžite informovať svojho lekára, ak vám vynechala menštruácia alebo si myslíte, že vám vynechala menštruácia alebo ak máte nezvyčajné menštruačné krvácanie alebo máte podozrenie, že ste tehotná. Ak počas liečby liekom Erivedge otehotníte, musíte ukončiť liečbu a okamžite informovať svojho lekára.

Erivedge môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Môže tiež viesť k úmrtiu nenarodeného dieťaťa. Od vášho lekára dostanete špeciálne poučenie (Program prevencie tehotenstva lieku Erivedge), predovšetkým o účinkoch lieku Erivedge na nenarodené deti.

Dojčenie

Počas vašej liečby a počas 24 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku, nedojčíte. Nie je známe, či Erivedge môže prechádzať do vášho materského mlieka a tak poškodiť vaše dieťa.

Plodnosť

Erivedge môže ovplyvniť schopnosť ženy mať deti. Niektoré ženy užívajúce Erivedge prestali mať menštruáciu. Ak sa to stane vám, nie je známe, či dôjde k obnoveniu vašej menštruácie. Ak chcete mať v budúcnosti deti, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ochrana proti počatiu – pre mužov a ženy

Pre ženy užívajúce Erivedge

Pred začiatkom liečby sa porozprávajte so svojím lekárom, ak môžete otehotnieť. Aj keď ste prestali mať menštruáciu, je nevyhnutné porozprávať sa so svojím lekárom, či existuje riziko, že by ste mohli otehotnieť.

Ak môžete otehotnieť:

- musíte prijať opatrenia, aby ste počas užívania lieku Erivedge neotehotneli
- používajte 2 metódy antikoncepcie, po jednej z dvoch rozdielnych typov metód – jednu vysoko účinnú metódu a jednu bariérovú metódu (pozrite prosím príklady nižšie)
- potrebujete pokračovať v používaní antikoncepcie ešte 24 mesiacov po vašej poslednej dávke tohto lieku – pretože Erivedge môže zostať vo vašom tele ešte 24 mesiacov po vašej poslednej dávke

Metóda odporúčanej antikoncepcie: O najlepších dvoch metódach antikoncepcie pre vás sa porozprávajte so svojím lekárom.

Používajte jednu vysoko účinnú metódu, ako je:

- antikoncepčná injekcia s postupným uvoľňovaním
- vnútromaternicová pomôcka („teliesko“ alebo IUD)
- chirurgická sterilizácia

Musíte používať aj jednu bariérovú metódu, ako je:

- kondóm (so spermicídrom, ak je dostupný)
- pesar (so spermicídrom, ak je dostupný)

Váš lekár vám pre istotu urobí tehotenský test:

- v priebehu a maximálne 7 dní pred začatím liečby – aby sa uistil, že nie ste už tehotná

- každý mesiac počas liečby

Musíte okamžite oznámiť svojmu lekárovi, ak počas liečby alebo v priebehu 24 mesiacov po vašej poslednej dávke tohto lieku:

- si myslíte, že z nejakého dôvodu antikoncepcia zlyhala
- ste nedostali menštruáciu
- prestanete používať antikoncepciu
- potrebujete zmeniť antikoncepciu

Pre mužov užívajúcich Erivedge

Erivedge môže prechádzať do semena. Vždy používajte kondóm (so spermicídum, ak je dostupný), keď máte pohlavný styk so ženou aj keď ste po vazektómii. Používajte ho počas liečby a počas 2 mesiacov po vašej poslednej dávke tohto lieku.

Nedarujte spermie nikdy počas liečby a ani počas 2 mesiacov po poslednej dávke tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Erivedge ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá, používať akékoľvek nástroje alebo stroje. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.

Erivedge obsahuje laktózu a sodík

Erivedge obsahuje typ cukru nazývaný laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Erivedge

Vždy užívajte Erivedge presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Užívanie tohto lieku

Odporúčaná dávka je jedna kapsula denne.

- Kapsulu prehltajte vcelku a zapite vodou.
- Kapsulu nedrviť, neotvárajte ani nehryzte, aby ste zabránili neúmyselnej expozícii na obsah kapsuly.
- Erivedge sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Erivedge, ako máte

Ak užijete viac Erivedge, ako máte, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Ak zabudnete užiť Erivedge

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale pokračujte s ďalšou plánovanou dávkou.

Ak prestanete užívať Erivedge

Neprestaňte užívať tento liek bez predchádzajúcej konzultácie so svojím lekárom, pretože to môže spôsobiť, že vaša liečba bude menej účinná.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Erivedge môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Erivedge môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Môže viesť tiež k úmrtiu dieťaťa pred narodením alebo krátko po narodení. Počas užívania tohto lieku nesmiete otehotnieť (pozri časť 2 „Neužívajte Erivedge“ a „Tehotenstvo“, „Dojčenie“ a „Plodnosť“).

Ďalšie vedľajšie účinky sú uvedené podľa závažnosti a frekvencie

Ak sa akýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vynechanie menštruácie u žien v plodnom veku
- strata chuti do jedla a pokles telesnej hmotnosti
- pocit únavy
- svalový kŕč
- hnačka
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- vyrážka
- zmena spôsobu vnímania chuti alebo úplná strata chuti
- zápcha
- vracanie alebo pocit na vracanie (nauzea)
- podráždenie žalúdka alebo porucha trávenia
- bolesť kĺbov
- bolesť (celkovo) alebo bolesť v rukách, nohách
- svrbenie

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť na hrudi, chrbta alebo boku
- nedostatok energie alebo slabosť (asténia)
- strata vody z tela (dehydratácia)
- bolesť svalov, šľachy, väziva, kosti
- bolesť žalúdka
- strata chuti
- nezvyčajný rast vlasov
- vypadávanie rias (madaróza)
- zmeny krvných testov, ktoré zahŕňajú zvýšené hodnoty pečeňových testov alebo zvýšené hodnoty kreatínfosfokinázy (bielkovina hlavne zo svalov)

Frekvencia neznáma

- zastavenie rastu kostí (predčasná fúzia epifýz)
- predčasná puberta
- poškodenie pečene
- závažné kožné reakcie:
 - červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fláky často s pľuzgierom uprostred, ktoré sa objavujú na trupe, olupovanie kože, vredy v ústach, v hrdle, v nose, na pohlavných orgánoch a v očiach. Týmto kožným reakciám obvykle predchádza horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza)
 - rozšírená vyrážka, horúčka a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek)
 - červená šupinatá rozšírená vyrážka s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi sprevádzaná horúčkou na začiatku liečby (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Erivedge

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľašky a škatuľky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
- Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom.
- Po ukončení liečby vráťte nepoužité kapsuly. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.
Poradte sa so svojím lekárom kam vrátiť nepoužité kapsuly.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Erivedge obsahuje

- Liečivo je vismodegib. Každá tvrdá kapsula obsahuje 150 mg vismodegibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, laurylsulfát sodný, povidón (K29/32), sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), mastenec a magnéziumstearát (pozri tiež časť 2 „Erivedge obsahuje laktózu a sodík“)
 - Obal kapsuly: červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), oxid titaničitý a želatína
 - Tlačiarenský atrament: šelakova glazúra a čierny oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Erivedge a obsah balenia

Kapsuly majú nepriehľadné telo ružovej farby s potlačou „150 mg“ a sivý vrchnák s potlačou „VISMO“ čiernym jedlým atramentom. Sú dostupné vo fľaškách s detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom obsahujúcich 28 kapsúl. Každé balenie obsahuje jednu fľašku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 - 1 279 4500

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 (Northern Ireland)

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Ako súčasť Programu prevencie tehotenstva lieku Erivedge všetci pacienti dostanú Brožúru pre pacienta.

V tomto dokumente nájdete tiež ďalšie informácie.