

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Erivedge 150 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg vismodegiba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 71,5 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Neprozirno tijelo ružičaste boje s oznakom "150 mg" i neprozirna kapica sive boje s oznakom "VISMO" otisnutom crnom tintom. Veličina kapsule je 1 (dimenzije 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Erivedge je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa:

- simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih stanica
- lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica u kojih nije indicirano kirurško liječenje ili radioterapija (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Erivedge se smije propisivati samo od strane ili pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u liječenju odobrene indikacije.

Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg jedanput na dan.

Propuštene doze

Ako propuste dozu lijeka, bolesnike je potrebno uputiti da ne uzimaju propuštenu dozu nego da nastave uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Trajanje liječenja

U kliničkim je ispitivanjima liječenje lijekom Erivedge nastavljeno do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. Ovisno o individualnoj podnošljivosti, bili su dopušteni prekidi u liječenju u trajanju do najviše 4 tjedna.

Potrebno je redovito procjenjivati korist daljnjeg liječenja, a optimalno trajanje terapije razlikuje se u svakog pojedinog bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2). Od ukupno 138 bolesnika koji su sudjelovali u 4 klinička ispitivanja lijeka Erivedge u liječenju uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica, približno ih je 40% bilo u dobi od ≥ 65 godina, a nisu primijećene razlike u sigurnosti i djelotvornosti lijeka između tih bolesnika i mlađih bolesnika.

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne očekuje se da će blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije utjecati na eliminaciju vismodegiba pa nije potrebno prilagođavati dozu. Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije potrebno je pažljivo pratiti kako bi se uočile eventualne nuspojave.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije definiranim prema kriterijima za oštećenje jetrene funkcije Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI-ODWG) (vidjeti dio 5.2):

- blago: ukupan bilirubin (UB) $\leq$ gornja granica normale (GGN), aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili $\text{GGN} < \text{UB} \leq 1,5 \times \text{GGN}$, uz bilo koju vrijednost AST-a
- umjereno: $1,5 \times \text{GGN} < \text{UB} < 3 \times \text{GGN}$, uz bilo koju vrijednost AST-a
- teško: $3 \times \text{GGN} < \text{UB} < 10 \times \text{GGN}$, uz bilo koju vrijednost AST-a

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Erivedge u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3), ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Erivedge je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule se moraju progutati cijele s vodom, s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Kapsule se ne smiju otvarati kako bi se izbjegla nenamjerna izloženost bolesnika i zdravstvenih radnika lijeku.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnice i dojilje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Žene generativne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smrt embrija/fetusa ili teška prirođena oštećenja

Kad se primjenjuje u trudnica, Erivedge može uzrokovati smrt embrija/fetusa ili teška prirođena oštećenja (vidjeti dio 4.6). Pokazalo se da su inhibitori signalnog puta Hedgehog (vidjeti dio 5.1), poput vismodegiba, embriotoksični i/ili teratogeni u brojnih životinjskih vrsta te mogu uzrokovati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja središnje linije i oštećenja ekstremiteta (vidjeti dio 5.3). Erivedge se ne smije uzimati u trudnoći (vidjeti dio 4.3).

Kriteriji za ženu generativne dobi

U Programu sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge žena generativne dobi definira se kao:

- spolno zrela žena
 - koja je imala menstruaciju bilo kada tijekom prethodnih 12 uzastopnih mjeseci,
 - koja nije podvrgnuta histerektomiji ili obostranoj ovarijskomiji ili koja ne boluje od medicinski potvrđenog trajnog prijevremenog zatajenja jajnika,
 - koja nema XY genotip, Turnerov sindrom ili agenezu maternice,
 - u koje nakon antitumorskog liječenja, uključujući liječenje lijekom Erivedge, nastupi amenoreja.

Savjetovanje

Za ženu generativne dobi

Erivedge je kontraindiciran u žena generativne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge.

Žena generativne dobi mora znati da:

- Erivedge može biti teratogen za nerođeno dijete,
- ne smije uzimati Erivedge ako je trudna ili namjerava zatrudnjeti,
- mora imati negativan nalaz testa na trudnoću koji provodi zdravstveni radnik unutar 7 dana prije početka liječenja lijekom Erivedge,
- mora imati negativan nalaz testa na trudnoću svakog mjeseca tijekom liječenja, čak i ako je nastupila amenoreja,
- ne smije zatrudnjeti tijekom liječenja lijekom Erivedge niti 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze,
- mora biti u stanju pridržavati se učinkovitih mjera kontracepcije,
- mora primjenjivati 2 metode preporučene kontracepcije (vidjeti dio 'Kontracepcija' u nastavku i dio 4.6) dok uzima Erivedge, osim ako se ne odluči suzdržavati od spolnih odnosa (apstinirati),
- mora obavijestiti zdravstvenog radnika ako se tijekom liječenja ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze dogodi nešto od sljedećeg:
 - ako zatrudni ili iz bilo kojeg razloga misli da bi mogla biti trudna,
 - ako joj izostane očekivana menstruacija,
 - ako prestane koristiti kontracepciju, osim ako se ne obveže na suzdržavanje od spolnih odnosa (apstinenciju),
 - ako tijekom liječenja mora promijeniti metodu kontracepcije,
- ne smije dobiti tijekom liječenja lijekom Erivedge niti 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.

Za muškarce

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbjeglo moguće izlaganje ploda lijeku za vrijeme trudnoće, bolesnik mora znati da:

- ako se upusti u nezaštićen spolni odnos s trudnicom, Erivedge može biti teratogen za nerođeno dijete,
- mora uvijek koristiti preporučenu kontracepciju (vidjeti dio "Kontracepcija" u nastavku i dio 4.6),
- mora obavijestiti zdravstvenog radnika ako njegova partnerica zatrudni dok on uzima Erivedge ili unutar 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.

Za zdravstvene radnike

Zdravstveni radnici moraju educirati bolesnike kako bi oni razumjeli i prihvatili sve uvjete Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge.

Kontracepcija

Žena generativne dobi

Bolesnice moraju tijekom liječenja lijekom Erivedge i 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka primjenjivati dvije metode preporučene kontracepcije, jednu metodu visoke učinkovitosti i jednu metodu barijere (vidjeti dio 4.6).

Muškarci

Bolesnici moraju tijekom liječenja lijekom Erivedge i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka koristiti prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) uvijek kada imaju spolni odnos s partnericom, čak i ako su se prije toga podvrgnuli vazektomiji (vidjeti dio 4.6).

Testiranje na trudnoću

U žene generativne dobi zdravstveni radnik mora provesti test na trudnoću 7 dana prije početka liječenja i svakog mjeseca tijekom liječenja. Testovi na trudnoću moraju imati minimalnu osjetljivost od 25 mIU/ml, ovisno o dostupnosti na određenom području. Bolesnice u kojih tijekom liječenja lijekom Erivedge nastupi amenoreja moraju nastaviti provoditi mjesečne testove na trudnoću tijekom liječenja.

Ograničenja za propisivanje i izdavanje lijeka ženi generativne dobi

Erivedge se mora prvi puta propisati i izdati unutar najviše 7 dana od negativnog testa na trudnoću (dan testa na trudnoću = dan 1). Valjanost recepta za Erivedge mora se ograničiti na 28 dana liječenja, a za nastavak liječenja propisati novi recept.

Edukacijski materijali

Kako bi se zdravstvenim radnicima i bolesnicima pomoglo izbjeći izloženost embrija i fetusa lijeku Erivedge, nositelj odobrenja će osigurati edukacijske materijale (Program sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge) u kojima se naglašavaju mogući rizici povezani s primjenom lijeka Erivedge.

Učinci na postnatalni razvoj

Preuranjeno spajanje epifiza i prijevremeni pubertet su zabilježeni u pedijatrijskih bolesnika koji su bili izloženi lijeku Erivedge. Zbog dugog poluvijeka eliminacije, do ovih događaja može doći ili se oni mogu nastaviti i nakon prekida primjene lijeka. U životinjskih vrsta vismodegib uzrokuje teške ireverzibilne promjene zuba u razvoju (degeneracija/nekroza odontoblasta, nastanak cista ispunjenih tekućinom u zubnoj pulpi, okoštavanje korijenskog kanala i krvarenje) te zatvaranje epifizne ploče rasta. Nalazi preuranjenog spajanja epifiza ukazuju na mogući rizik od niskog rasta i deformacije zuba u dojenčadi i djece (vidjeti dio 5.3).

Darivanje krvi

Bolesnici ne smiju darivati krv tijekom liječenja lijekom Erivedge niti 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.

Doniranje sperme

Bolesnici ne smiju donirati spermu dok uzimaju Erivedge i 2 mjeseca nakon posljednje doze.

Interakcije

Treba izbjegavati istodobno liječenje snažnim induktorima CYP izoenzima (npr. rifampicinom, karbamazepinom ili fenitoinom) jer se ne može isključiti rizik od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjene djelotvornosti vismodegiba (vidjeti i dio 4.5).

Teške kožne nuspojave

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježene su teške kožne nuspojave, uključujući slučajeve Stevens-Johnsonova sindroma/toksične epidermalne nekrolize (SJS/TEN), reakcije na lijek praćene eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) te akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP), koji mogu biti opasni po život (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika kod primjene vismodegiba pojavi bilo koja od tih reakcija, tom se bolesniku više nikada ne smije ponovno uvesti liječenje vismodegibom.

Pomoćne tvari

Erivedge kapsule sadrže laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci istodobno primijenjenih lijekova na vismodegib

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i lijekova koji povišuju pH. Rezultati jednog kliničkog ispitivanja pokazali su smanjenje koncentracije nevezanog vismodegiba za 33% nakon 7 dana istodobnog liječenja rabeprazolom (inhibitorom protonске pumpe) u dozi od 20 mg koji se davao 2 sata prije svake primjene vismodegiba. Ne očekuje se da će ta interakcija biti klinički značajna.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i inhibitora CYP450. Rezultati jednog kliničkog ispitivanja pokazali su povećanje koncentracije nevezanog vismodegiba za 57% nakon 7 dana istodobnog liječenja flukonazolom (umjerenim inhibitorom CYP2C9) u dozi od 400 mg na dan, ali ne očekuje se da će ta interakcija biti klinički značajna. Itrakonazol (snažan inhibitor CYP3A4) u dozi od 200 mg na dan nije utjecao na AUC₀₋₂₄ vismodegiba nakon 7 dana istodobnog liječenja u zdravih dobrovoljaca.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i inhibitora P-gp-a. Rezultati jednog kliničkog ispitivanja nisu pokazali klinički značajnu farmakokinetičku interakciju između vismodegiba i itrakonazola (snažnog inhibitora P-glikoproteina) u zdravih dobrovoljaca.

Kada se vismodegib primjenjuje s induktorima CYP enzima (rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, gospinom travom), izloženost vismodegibu može biti smanjena (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Učinci vismodegiba na istodobno primijenjene lijekove

Steroidni kontraceptivi

Rezultati ispitivanja interakcija lijekova provedenog u onkoloških bolesnika pokazali su da se sistemska izloženost etinilestradiolu i noretindronu ne mijenja kod istodobne primjene s vismodegibom.

Međutim, ispitivanje interakcija trajalo je samo 7 dana pa se ne može isključiti mogućnost da bi vismodegib tijekom dugotrajnijeg liječenja mogao inducirati enzime koji metaboliziraju steroidne kontraceptive. Indukcija bi mogla dovesti do smanjenja sistemske izloženosti steroidnim kontraceptivima i tako smanjiti djelotvornost kontracepcije.

Učinci na specifične enzime i prijenosnike

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da vismodegib može djelovati kao inhibitor proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP). Podaci o interakcijama *in vivo* nisu dostupni. Ne može se isključiti mogućnost da bi vismodegib mogao povećati izloženost lijekovima koje taj protein prenosi, poput rosvastatina, topotekana i sulfasalazina. Istodobnu primjenu treba provoditi uz oprez, a može biti potrebna i prilagodba doze.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i supstrata CYP450. *In vitro* je CYP2C8 bio CYP izoforma najosjetljivija na inhibitorno djelovanje vismodegiba. Međutim, rezultati ispitivanja interakcija lijekova provedenog u onkoloških bolesnika pokazali su da se sistemska izloženost roziglitazonu (supstratu CYP2C8) ne mijenja pri istodobnoj primjeni s vismodegibom. Stoga se može isključiti inhibitorno djelovanje vismodegiba na CYP enzime *in vivo*.

In vitro, vismodegib je inhibitor OATP1B1. Ne može se isključiti da vismodegib može povećati izloženost supstratima OATP1B1, kao što su bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan i statini. Naročito je potreban oprez ako se vismodegib primjenjuje u kombinaciji s bilo kojim statinom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene generativne dobi

Zbog rizika od smrti embrija/fetusa ili teških prirodnih oštećenja prouzročenih vismodegibom, žene koje uzimaju Erivedge ne smiju biti trudne niti zatrudnjati tijekom liječenja i unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Erivedge je kontraindiciran u žena generativne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge.

U slučaju trudnoće ili izostanka menstruacije

Ako bolesnica zatrudni, ako joj izostane menstruacija ili iz bilo kojeg razloga sumnja da bi mogla biti trudna, mora o tome odmah obavijestiti svog liječnika.

Dok se ne provede medicinska procjena i dobije potvrda, treba pretpostaviti da trajan izostanak menstruacije tijekom liječenja lijekom Erivedge ukazuje na trudnoću.

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi

Žena generativne dobi mora biti u stanju pridržavati se djelotvornih mjera kontracepcije. Tijekom liječenja lijekom Erivedge i 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze bolesnica mora koristiti dvije metode preporučene kontracepcije uključujući jednu metodu visoke učinkovitosti i jednu metodu barijere. Žena generativne dobi kojoj su menstruacije neredovite ili ih uopće nema mora slijediti sve savjete o djelotvornoj kontracepciji.

Muškarci

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbjegla moguća izloženost ploda lijeku za vrijeme trudnoće, bolesnici moraju tijekom liječenja lijekom Erivedge i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka koristiti prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) uvijek kada imaju spolni odnos s partnericom, čak i ako su se prije toga podvrgnuli vazektomiji.

Preporučene metode visoke učinkovitosti:

- hormonska depo injekcija,
- podvezivanje jajovoda,
- vazektomija,
- intrauterini uložak.

Preporučene metode barijere su:

- bilo koji prezervativ za muškarce (po mogućnosti sa spermicidom),
- dijafragma (po mogućnosti sa spermicidom).

Trudnoća

Kad se primjenjuje u trudnice, Erivedge može uzrokovati smrt embrija/fetusa ili teška prirođena oštećenja (vidjeti dio 4.4). Pokazalo se da su inhibitori signalnog puta Hedgehog (vidjeti dio 5.1), poput vismodegiba, embriotoksični i/ili teratogeni u brojnih životinjskih vrsta te mogu uzrokovati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja središnje linije i oštećenja ekstremiteta (vidjeti dio 5.3). U slučaju trudnoće u žene koja uzima Erivedge, liječenje se mora odmah prekinuti.

Dojenje

Nije poznato u kojoj se mjeri vismodegib izlučuje u majčino mlijeko. Budući da Erivedge može izazvati teška razvojna oštećenja, žene ne smiju dojit i tijekom liječenja ni 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Plodnost

Liječenje lijekom Erivedge može dovesti do smanjenja plodnosti u žena (vidjeti dio 5.3). Nije poznato je li smanjenje plodnosti reverzibilno. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale žene generativne dobi primijećena je amenoreja (vidjeti dio 4.8). Sa ženama generativne dobi potrebno je prije početka liječenja lijekom Erivedge razgovarati o mogućnostima očuvanja plodnosti.

Ne očekuje se smanjenje plodnosti u muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Erivedge ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave lijeka koje su se javile u $\geq 30\%$ bolesnika bile su: grčevi mišića (74,6%), alopecija (65,9%), disgeuzija (58,7%), smanjena tjelesna težina (50,0%), umor (47,1%), mučnina (34,8%) i proljev (33,3%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave lijeka prikazane su u nastavku u Tablici 1 prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti.

Učestalosti su definirane kako slijedi:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar iste skupine učestalosti nuspojave na lijek su prikazane od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Sigurnost lijeka Erivedge procijenjena je u kliničkim ispitivanjima u kojima je sudjelovalo 138 bolesnika liječenih zbog uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica, koji uključuje i metastatski karcinom bazalnih stanica i lokalno uznapredovali karcinom bazalnih stanica. U četiri otvorena klinička ispitivanja faze I i II bolesnici su primili najmanje jednu dozu monoterapije lijekom Erivedge u dozama od ≥ 150 mg. U kliničkim ispitivanjima doze > 150 mg nisu rezultirale višom koncentracijom lijeka u plazmi, a bolesnici koji su primali doze > 150 mg uključeni su u analizu. Osim toga, sigurnost je ocijenjena i u ispitivanju nakon dobivanja odobrenja koje je uključilo 1215 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica koji su liječeni dozom od 150 mg i u kojih je bilo moguće ocijeniti sigurnost primjene. Općenito je opažen sigurnosni profil bio podjednak i u bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica i u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica te u svim ispitivanjima, kao što je opisano u nastavku.

Tablica 1 Nuspojave koje se javljaju u bolesnika liječenih lijekom Erivedge

MedDRA organski sustav	Vrlo često	Često	Nepoznato
Endokrini poremećaji			prijevreteni pubertet****
Poremećaji metabolizma i prehrane	smnjen apetit	dehidracija	
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija ageuzija	hipogeuzija	
Poremećaji probavnog sustava	mućnina proljev konstipacija povraćanje dispepsija	bol u gornjem dijelu abdomena bol u abdomenu	
Poremećaji jetre i žući		povišene vrijednosti jetrenih enzima**	oštećenje jetre uzrokovano lijekom*****
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija pruritus osip	madaroza abnormalan rast kose	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS)/toksićna epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)*****
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	grćevi mišića artralgija bol u ekstremitetima	bol u leđima mišićno-koštana bol u prsištu mialgija bol u slabinama mišićno-koštana bol povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi***	prijevreteno spajanje epifiza****
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	amenoreja*		

MedDRA organski sustav	Vrlo često	Često	Nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	smanjenje tjelesne težine umor bol	astenija	

Sve prijave temelje se na nuspojavama lijeka bilo kojeg stupnja prema verziji 3.0 Općih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak, osim ako nije drugačije navedeno.

*Od 138 bolesnika s uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica njih 10 bile su žene generativne dobi. Među tim je ženama amenoreja primijećena u 3 bolesnice (30%).

MedDRA = Medicinski rječnik za regulatorne poslove.

**Uključuje preferirane pojmove: poremećeni nalazi jetrenih proba, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti jetrenih enzima.

*** Opažene u bolesnika tijekom ispitivanja nakon dobivanja odobrenja koje je obuhvatilo 1215 bolesnika u kojih se mogla ocijeniti sigurnost primjene.

****Pojedinačni slučajevi su zabilježeni u bolesnika s meduloblastomom nakon stavljanja lijeka na tržište (vidjeti dio 4.4)

***** Slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima zabilježeni su u bolesnika nakon stavljanja lijeka na tržište.

***** Slučajevi teških kožnih nuspojava (uključujući SJS/TEN, DRESS i AGEP) zabilježeni su u bolesnika nakon stavljanja lijeka na tržište.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Erivedge je primjenjivan u dozama 3,6 puta većima od preporučene doze od 150 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima nisu primijećene povišene koncentracije vismodegiba u plazmi, kao ni povećanje toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastična sredstva, druga antineoplastična sredstva, ATK oznaka: L01XJ01.

Mehanizam djelovanja

Vismodegib je oralno raspoloživ inhibitor malih molekula signalnog puta Hedgehog. Prijenos signala signalnim putem Hedgehog preko transmembranskog proteina Smoothened (SMO) dovodi do aktivacije transkripcijskih čimbenika onkogeno eksprimiranih u gliomima (GLI) i njihova premještanja u jezgru te indukcije ciljnih gena signalnog puta Hedgehog. Mnogi od ovih gena uključeni su u proliferaciju, preživljenje i diferencijaciju stanica. Vismodegib se veže za protein SMO i inhibira ga, blokirajući tako prijenos signala signalnim putem Hedgehog.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ključno ispitivanje ERIVANCE BCC (SHH4476g) bilo je međunarodno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom i 2 kohorte. Metastatski karcinom bazalnih stanica bio je definiran kao karcinom bazalnih stanica koji se proširio s kože u druge dijelove tijela, uključujući limfne čvorove, pluća, kosti i/ili unutarnje organe. Bolesnici s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica imali su kožne lezije koje nisu bile kirurški lječive (inoperabilne, višestruko recidivirajuće lezije kod kojih se kurativna resekcija ne smatra vjerojatnom ili kod kojih bi kirurški zahvat rezultirao znatnom

deformacijom ili bolešću), a radioterapija je bila neuspješna, kontraindicirana ili neprihvatljiva. Prije uključivanja u ispitivanje histološki je potvrđena dijagnoza karcinoma bazalnih stanica. U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s Gorlinovim sindromom koji su imali barem jednu leziju uznapređovalog karcinoma bazalnih stanica i koji su zadovoljavali kriterije za uključivanje. Bolesnici su liječeni lijekom Erivedge u peroralnoj dozi od 150 mg na dan.

Medijan dobi populacije u kojoj se mogla ocijeniti djelotvornost iznosio je 62 godine (46% bolesnika imalo je najmanje 65 godina). Među ispitanicima je bilo 61% muškaraca, a svi su ispitanici (100%) bili bijelci. U kohorti bolesnika oboljelih od metastatskog karcinoma bazalnih stanica prethodno je liječeno 97% bolesnika: kirurškim zahvatom (97%), radioterapijom (58%) i sustavnim liječenjem (30%). U kohorti bolesnika oboljelih od lokalno uznapređovalog karcinoma bazalnih stanica (n = 63) prethodno je liječeno 94% bolesnika: kirurškim zahvatom (89%), radioterapijom (27%) i sustavnim/topikalnim liječenjem (11%). Medijan trajanja liječenja iznosio je 12,9 mjeseci (raspon od 0,7 do 47,8 mjeseci).

Primarni ishod bila je stopa objektivnog odgovora prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela, kako je prikazano u Tablici 2. Objektivni odgovor definiran je kao potpuni ili djelomičan odgovor utvrđen na dvije uzastopne procjene u razmaku od najmanje 4 tjedna. U kohorti bolesnika oboljelih od metastatskog karcinoma bazalnih stanica tumorski je odgovor procijenjen u skladu s verzijom 1.0 Kriterija za procjenu odgovora kod solidnih tumora (RECIST kriteriji). U kohorti bolesnika oboljelih od lokalno uznapređovalog karcinoma bazalnih stanica tumorski je odgovor procijenjen na temelju vizualne procjene vidljivog dijela tumora i ulceracije, slikovnog prikaza (po potrebi) i biopsije tumora. U kohorti oboljelih od lokalno uznapređovalog karcinoma bazalnih stanica smatralo se da je bolesnik odgovorio na liječenje ako je bio zadovoljen barem jedan od sljedećih kriterija i ako u bolesnika nije došlo do progresije bolesti: (1) radiografski utvrđeno smanjenje veličine lezije za $\geq 30\%$ [zbroj najduljih promjera] u odnosu na početnu veličinu ciljnih lezija; (2) smanjenje zbroja najduljih promjera vidljivog vanjskog dijela ciljnih lezija za $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti; (3) potpuno povlačenje ulceracije u svim ciljnim lezijama. Ključni podaci sažeti su u Tablici 2.

Tablica 2 Podaci o djelotvornosti lijeka Erivedge iz ispitivanja SHH4476g (prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela nakon praćenja od 21 mjeseca i prema ocjeni ispitivača nakon praćenja od 39 mjeseci od uključenja posljednjeg bolesnika): bolesnici u kojih je bilo moguće procijeniti djelotvornost ^{*,†}

	Prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela		Prema procjeni ispitivača	
	Metastatski karcinom bazalnih stanica (n = 33)	Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih stanica** (n = 63)	Metastatski karcinom bazalnih stanica (n = 33)	Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih stanica** (n = 63)
Bolesnici s odgovorom	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95% CI za ukupan odgovor	(19,2%, 51,8%)	(35,5%, 60,6%)	(30,8%, 66,2%)	(47,2%, 71,7%)
Potpun odgovor	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Djelomičan odgovor	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabilna bolest	20	22	14	15
Progresivna bolest ‡	1	8	2	6
Medijan trajanja odgovora (mjeseci)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95% CI)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Medijan preživljenja bez progresije bolesti (mjeseci)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95% CI)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
Medijan ukupnog preživljenja (mjeseci)			33,4	NP
(95% CI)			(18,1; NP)	(NP; NP)
Stopa jednogodišnjeg preživljenja			78,7%	93,2%
(95% CI)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NP = ne može se procijeniti

* Populaciju bolesnika u kojih je bilo moguće procijeniti djelotvornost čine svi uključeni bolesnici koji su primili bilo koju količinu lijeka Erivedge i u kojih je interpretacija pohranjenih uzoraka tkiva ili biopsije na početku liječenja od strane neovisnog patologa bila sukladna nalazu karcinoma bazalnih stanica.

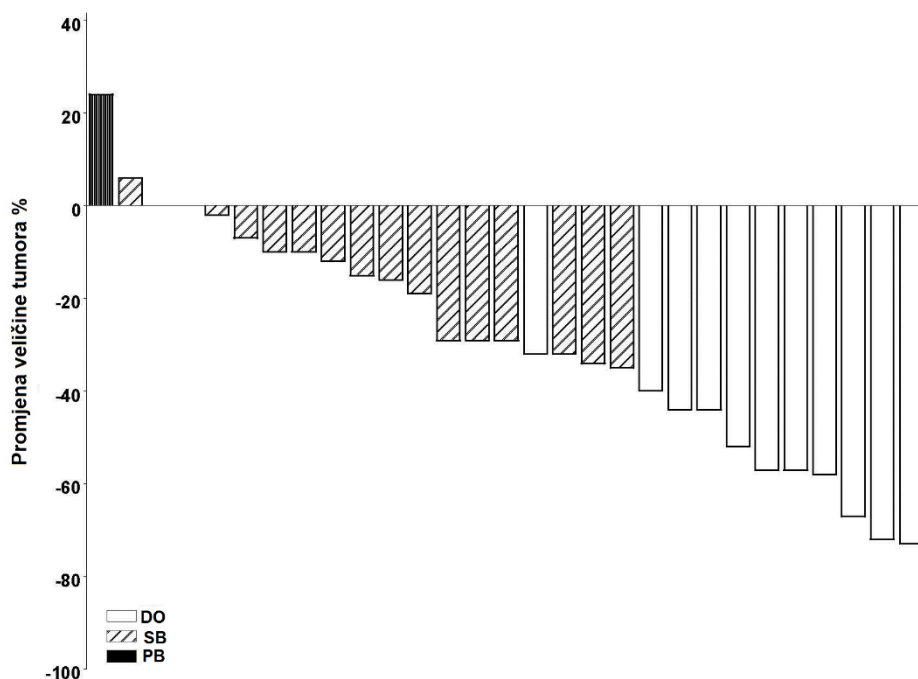
† Podaci koji se ne mogu procijeniti/podaci koji nedostaju obuhvaćaju 1 bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica i 4 bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica.

‡ Progresijom bolesti u kohorti bolesnika oboljelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica smatra se ispunjavanje jednog od sljedećih kriterija: (1) povećanje zbroja najduljih promjera za $\geq 20\%$ u odnosu na najmanju vrijednost ciljnih lezija (utvrđeno radiografski ili na temelju dimenzije vidljivog dijela lezije), (2) novonastala ulceracija ciljnih lezija kod koje tijekom najmanje 2 tjedna nisu primijećeni znakovi zacjeljivanja, (3) novonastale lezije utvrđene radiografski ili fizikalnim pregledom, (4) progresija neciljnih lezija u skladu s RECIST kriterijima.

**U 54% bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica u 24. tjednu nisu pronađeni histopatološki dokazi karcinoma bazalnih stanica

Kao što se može iščitati iz stupčanih grafikona na Slikama 1 i 2, koji prikazuju maksimalno smanjenje veličine ciljne lezije (lezija) za svakog pojedinog bolesnika, prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela u većine je bolesnika u obje kohorte došlo do smanjenja tumora.

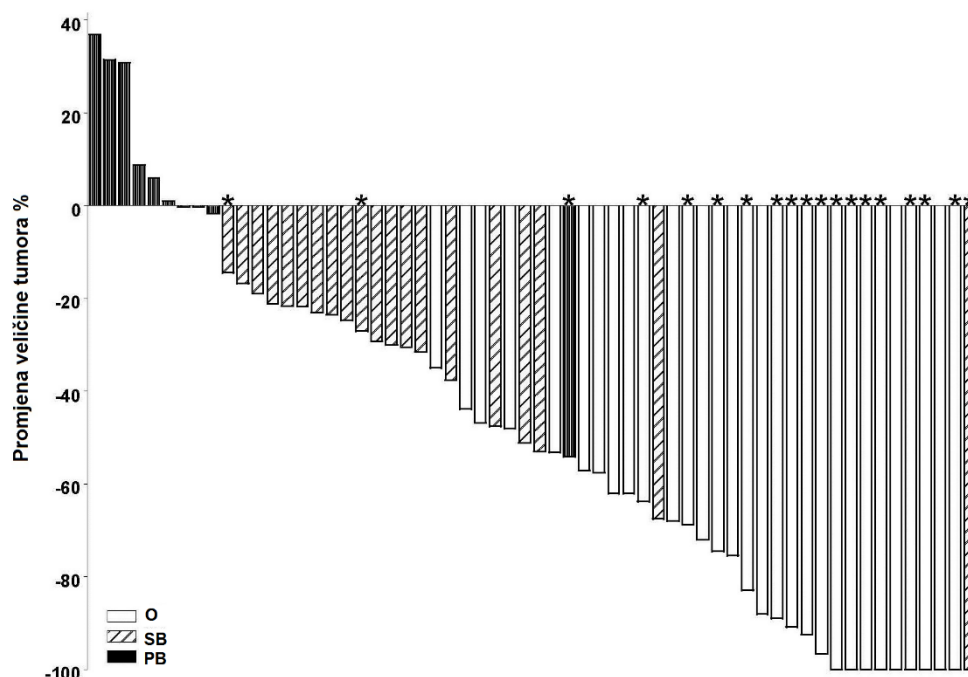
Slika 1 SHH4476g Kohorta bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica



Napomena: Veličina tumora temelji se na zbroju najduljih dimenzija ciljnih lezija. PB = progresivna bolest, SB = stabilna bolest, DO = djelomičan odgovor. U 3 je bolesnika vrijednost najboljeg postotka promjene veličine tumora iznosila 0; oni su na grafikonu prikazani stupcima s najmanjom pozitivnom vrijednošću. Četiri bolesnika nisu uključena u grafikon: u 3 bolesnika sa stabilnom bolešću procjena je napravljena samo na temelju neciljnih lezija, a u 1 se bolesnika procjena nije mogla napraviti.

Slika 2

SHH4476g Kohorta bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica



Napomena: Veličina tumora temelji se na zbroju najduljih dimenzija ciljnih lezija. PB = progresivna bolest, SB = stabilna bolest, O = odgovor, * = potpuno povlačenje ulceracije(a). Procjena odgovora temeljila se na gore definiranom kompozitnom ishodu. U 4 bolesnika nisu izmjerene lezije pa oni nisu uključeni u grafikon.

Vrijeme do maksimalnog smanjenja veličine tumora

Prema procjeni neovisnog ocjenjivačkog tijela, među bolesnicima u kojih je došlo do smanjenja veličine tumora medijan vremena do maksimalnoga smanjenja veličine tumora iznosio je 5,6 mjeseci u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica i 5,5 mjeseci u bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica. Prema procjeni ispitivača, medijan vremena do maksimalnog smanjenja veličine tumora iznosio je 6,7 mjeseci u bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica i 5,5 mjeseci u bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica.

Elektrofiziologija srca

U temeljitom ispitivanju QTc-intervalu u 60 zdravih ispitanika nije primijećen učinak terapijskih doza lijeka Erivedge na QTc-interval.

Rezultati ispitivanja nakon dobivanja odobrenja

Otvoreno, nekomparativno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II nakon dobivanja odobrenja (MO25616) provedeno je s 1232 uključena bolesnika s uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica, od kojih su se u 1215 bolesnika mogle ocijeniti djelotvornost i sigurnost u liječenju lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica (n = 1119) ili metastatskog karcinoma bazalnih stanica (n = 96). Lokalno uznapredovali karcinom bazalnih stanica definirao se kao kožne lezije koje nisu bile pogodne za kirurško liječenje (inoperabilne ili kod kojih bi kirurški zahvat rezultirao znatnom deformacijom), a kod kojih je radioterapija je bila neuspješna ili kontraindicirana. Metastatski karcinom bazalnih stanica definirao se kao histološki potvrđena udaljena metastaza. Prije uključivanja u ispitivanje dijagnoza metastatskog karcinoma bazalnih stanica potvrđena je histološki. Bolesnici su liječeni lijekom Erivedge u peroralnoj dozi od 150 mg na dan.

Medijan dobi svih bolesnika bio je 72 godine. Većina ispitanika bili su muškarci (57%): 8% ih je imalo metastatski karcinom bazalnih stanica, a 92% lokalno uznapredovali karcinom bazalnih stanica. U kohorti bolesnika oboljelih od metastatskog karcinoma bazalnih stanica, većina je bolesnika

prethodno bila liječena, uključujući kirurški zahvat (91%), radioterapiju (62%) i sustavno liječenje (16%). U kohorti bolesnika oboljelih od lokalno uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica, većina je bolesnika prethodno bila liječena, uključujući kirurški zahvat (85%), radioterapiju (28%) i sustavno liječenje (7%). Medijan trajanja liječenja svih bolesnika iznosio je 8,6 mjeseci (raspon od 0 do 44,1 mjeseca).

Među bolesnicima u populaciji s mjerljivom i histološki potvrđenom bolešću u kojoj se mogla ocijeniti djelotvornost, prema verziji 1.1 RECIST kriterija na liječenje je odgovorilo 68,5% bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica i 36,9% bolesnika s metastatskim karcinomom bazalnih stanica. Kod bolesnika s potvrđenim odgovorom (djelomičnim ili potpunim), medijan trajanja odgovora iznosio je 23,0 mjeseci (95% CI: 20,4; 26,7) u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica te 13,9 mjeseci (95% CI: 9,2; NP) u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih stanica. Potpun odgovor postiglo je 4,8% bolesnika u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih stanica i 33,4% bolesnika u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica. Djelomičan odgovor postiglo je 32,1% bolesnika u kohorti s metastatskim karcinomom bazalnih stanica i 35,1% bolesnika u kohorti s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Erivedge u svim podskupinama pedijatrijske populacije s karcinomom bazalnih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Erivedge je spoj visoke permeabilnosti i niske topljivosti u vodi (BCS skupina 2). Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti (CV %) jedne doze lijeka Erivedge iznosi 31,8% (14,5%). Apsorpcija je saturabilna, na što ukazuje činjenica da ne dolazi do dozi proporcionalnog povećanja izloženosti nakon primjene jedne doze lijeka Erivedge od 270 mg i 540 mg. U klinički značajnim uvjetima (stanje dinamičke ravnoteže) hrana ne utječe na farmakokinetiku vismodegiba, pa se Erivedge može uzimati neovisno o obrocima.

Distribucija

Volumen distribucije vismodegiba je malen, a kreće se u rasponu od 16,4 do 26,6 l. Vismodegib se pri klinički značajnim koncentracijama *in vitro* u visokom stupnju (97%) veže za ljudske proteine plazme. Vismodegib se veže i za humani serumski albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG). Pri klinički značajnim koncentracijama *in vitro* vezivanje za AAG je saturabilno. *Ex vivo* vezivanje za ljudske proteine plazme iznosi > 99%. Koncentracije vismodegiba u snažnoj su korelaciji s koncentracijama AAG-a te postoji usporedna fluktuacija AAG-a i ukupnog vismodegiba kroz vrijeme, dok je koncentracija nevezanog vismodegiba konstantno niska.

Biotransformacija

Vismodegib se eliminira polako kombinacijom metabolizma i izlučivanja osnovnog spoja. Vismodegib se uglavnom nalazi u plazmi i to u koncentracijama koje čine više od 98% ukupnih koncentracija u cirkulaciji (uključujući povezane metabolite). Metabolički putovi vismodegiba u ljudi uključuju oksidaciju, glukuronidaciju i neuobičajeno cijepanje piridinskog prstena. Čini se da CYP2CP djelomično pridonosi metabolizmu vismodegiba *in vivo*.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označene doze vismodegib se apsorbira i polako uklanja kombinacijom metabolizma i izlučivanja osnovnog spoja. Najveća količina osnovnog spoja pronađena je u fecesu (82% primijenjene doze), a 4,4% primijenjene doze pronađeno je u urinu. Vismodegib i povezani metabolički proizvodi eliminiraju se prvenstveno putem jetre.

Čini se da je nakon kontinuiranog doziranja jedanput na dan farmakokinetika vismodegiba nelinearna zbog saturabilne apsorpcije i saturabilnoga vezanja za proteine. Nakon jedne peroralne doze terminalni poluvijek vismodegiba iznosi približno 12 dana.

Prividni poluvijek vismodegiba u stanju dinamičke ravnoteže procjenjuje se na 4 dana uz kontinuirano svakodnevno doziranje. Pri kontinuiranom svakodnevnom doziranju dolazi do trostruko veće akumulacije ukupnih koncentracija vismodegiba u plazmi.

Vismodegib *in vitro* inhibira UGT2B7, a ne može se isključiti ni mogućnost inhibicije *in vivo* u crijevima.

Posebne populacije

Starije osobe

Malobrojni su podaci o primjeni u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima uznapredovalog karcinoma bazalnih stanica približno 40% bolesnika bilo je starije dobi (≥ 65 godina). Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da dob nema klinički značajnog učinka na koncentraciju vismodegiba u stanju dinamičke ravnoteže.

Spol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih podataka prikupljenih od 121 muškarca i 104 žene, čini se da spol ne utječe na farmakokinetiku vismodegiba.

Rasa

Podaci o primjeni lijeka u bolesnika koji nisu bijele rase su malobrojni. Budući da su ispitanici koji nisu bijele rase činili $< 3\%$ ukupne populacije (6 crnaca, 219 bijelaca), rasa nije procjenjivana kao kovarijanta u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Vismodegib se nakon peroralne primjene u maloj mjeri izlučuje kroz bubrege. Stoga nije vjerojatno da će blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije imati klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku vismodegiba. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize provedene u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [ClCr] indeksiran prema površini tijela: 50-80 ml/min, $n=58$) i umjerenim (ClCr indeksiran prema površini tijela: 30-50 ml/min, $n=16$) oštećenjem bubrežne funkcije, utvrđeno je da blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije imalo klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku vismodegiba (vidjeti dio 4.2). Dostupni su vrlo ograničeni podaci o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Glavni putovi eliminacije vismodegiba uključuju jetreni metabolizam i izlučivanje kroz žuč/crijeva. Nakon primjene višestrukih doza vismodegiba u kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije (stupanj oštećenja određivao se na temelju ispitaničkovih razina ALT-a i ukupnog bilirubina) utvrđeno je da je farmakokinetički profil vismodegiba u bolesnika s blagim (prema NCI ODWG kriterijima, $n=8$), umjerenim (prema NCI-ODWG kriterijima, $n=6$) i teškim (prema NCI-ODWG kriterijima, $n=3$) oštećenjem jetrene funkcije bio usporediv s onim viđenim u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom ($n=9$) (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Ne postoji dovoljno farmakokinetičkih podataka o primjeni u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti lijeka Erivedge procijenjen je na miševima, štakorima i psima.

Toksičnost ponovljenih doza

U načelu je podnošljivost lijeka Erivedge u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima bila ograničena nespecifičnim manifestacijama toksičnosti koje su uključivale smanjen prirast tjelesne težine i smanjen unos hrane. Dodatni nalazi pri klinički značajnim razinama izloženosti uključivali su promjene u fecesu; tremor ili trzanje skeletnih mišića; alopeciju; oticanje, folikularnu hiperkeratozu i upalu jastučića šape; te povećane vrijednosti LDL i HDL kolesterola. U nekih je pasa

kod klinički značajnih razina izloženosti primijećena smanjena vrijednost hematokrita ili smanjen broj trombocita; međutim, u tih životinja nije bilo dokaza primarnog učinka na koštanu srž.

Kancerogenost

Ispitivanja kancerogenosti provedena su na miševima i štakorima. Kancerogeni potencijal utvrđen je samo u štakora, a bio je ograničen na dobroćudne tumore folikula dlake, uključujući pilomatriksome i keratoakantome pri razini izloženosti od $\geq 0,1$ puta odnosno $\geq 0,6$ puta vrijednosti $AUC_{(0-24h)}$ u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene preporučene doze za ljude. Ni kod jedne od ispitivanih vrsta nisu pronađeni zloćudni tumori. Dobroćudni tumori folikula dlake nisu prijavljeni u kliničkim ispitivanjima lijeka Erivedge, pa je nepoznat značaj tog nalaza za ljude.

Mutagenost

Nisu pronađeni dokazi genotoksičnosti u testovima *in vitro* (test reverzne mutacije bakterija [Amesov test] i test kromosomske aberacije na ljudskim limfocitima) ni u mikronukleusnim testovima na koštanu srži štakora *in vivo*.

Plodnost

U posebnom 26-tjednom ispitivanju utjecaja vismodegiba na plodnost štakora, primijećeno je značajno povećanje apsolutne težine sjemenih vrećica i smanjenje apsolutne težine prostate. Nadalje, omjer težine organa u odnosu na terminalnu tjelesnu težinu bio je značajno povećan kod pasjemenika, repa pasjemenika, testisa i sjemenih vrećica. U istom ispitivanju, na kraju razdoblja doziranja i oporavka nije bilo histopatoloških nalaza na reproduktivnim organima mužjaka i nisu primijećeni učinci na mjere ishoda za plodnost mužjaka, uključujući postotak pokretnih spermija, kada se primjenjivala doza od 100 mg/kg/dan (kojom se postizao AUC_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže 1,3 puta veći nego nakon primjene preporučene doze u ljudi). Osim toga, u ispitivanjima opće toksičnosti vismodegiba u spolno zrelih štakora i pasa, koja su trajala do 26 tjedana, nisu primijećeni učinci na reproduktivne organe mužjaka. U 4-tjednom ispitivanju opće toksičnosti, pri dozi od ≥ 50 mg/kg/dan primijećeni su povećan broj degeneriranih zametnih stanica i hipospermija u spolno nezrelih pasa, ali nije utvrđena povezanost s primjenom vismodegiba.

U posebnom 26-tjednom ispitivanju utjecaja vismodegiba na plodnost štakora, neposredno nakon prekida primjene doze od 100 mg/kg/dan primijećeni su učinci na reproduktivne organe ženki povezani s vismodegibom, uključujući smanjen broj implantacija, povećan postotak gubitka zametaka prije implantacije i smanjen broj ženki s vijabilnim zamecima. Slični nalazi nisu opaženi nakon 16-tjednog razdoblja oporavka. Nisu primijećene popratne histopatološke promjene. Izloženost ženki štakora nakon primjene doze od 100 mg/kg odgovara 1,2 puta većoj vrijednosti AUC_{0-24h} u stanju dinamičke ravnoteže od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze. Osim toga, u 26-tjednom ispitivanju opće toksičnosti vismodegiba primijećen je smanjen broj žutih tijela uz dozu od 100 mg/kg/dan; taj se učinak do kraja 8-tjednog razdoblja oporavka nije pokazao reverzibilnim.

Teratogenost

U istraživanju embriofetalnog razvoja u kojem je u skotnih ženki štakora doza vismodegiba primjenjivana svakodnevno tijekom organogeneze, vismodegib je prošao kroz placentu i bio izrazito toksičan za plod. Malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, otvoren perineum te nedostatak prstiju i/ili spojeni prsti, primijećene su u plodova ženki kod doze koja je odgovarala 20%-tnoj uobičajenoj izloženosti u bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže, dok je pri višim dozama opažena stopostotna (100%) smrtnost embrija.

Postnatalni razvoj

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se procijenio mogući učinak vismodegiba na postnatalni razvoj. Međutim, ireverzibilna oštećenja zuba u rastu i prijevremeno zatvaranje epifizne ploče bedrene kosti primijećeno u istraživanjima toksičnosti na štakorima pri klinički značajnim razinama izloženosti predstavljaju rizik za postnatalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična

laktoza hidrat

natrijev laurilsulfat

povidon (K29/32)

natrijev škroboglikolat (vrste A)

talk

magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

željezov oksid, crni (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

titanijev dioksid (E171)

želatina

Tinta za označavanje

šelak glazura

željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE), sa zatvaračem sigurnim za djecu, koja sadrži 28 tvrdih kapsula. Zatvarač boce je od polipropilena. Zatvarač je s unutarnje strane obložen navoskanom kartonskom pločicom obloženom aluminijskom folijom.

Jedno pakiranje sadrži jednu bocu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek na kraju liječenja bolesnik mora odmah zbrinuti sukladno nacionalnim propisima (ako je primjenjivo, npr. vratiti kapsule ljekarniku ili liječniku).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/848/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. srpnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 1. srpnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja lijeka na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja će s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sljedeće:

- nacionalni dio pisma za zdravstvene radnike
- metode za prikupljanje podataka o primjeni lijeka Erivedge i o pridržavanju programa praćenja nuspojava vezanih uz trudnoću te njegovoj učinkovitosti
- format i sadržaj materijala za zdravstvene radnike i bolesnike

Nositelj odobrenja će prilikom stavljanja lijeka u promet distribuirati pismo za zdravstvene radnike koje mora sadržavati sljedeće:

- osnovni tekst koji je odobrio izjavitelj
- zahtjeve specifične za pojedinu državu dogovorene s nadležnim nacionalnim tijelom koji se odnose na:
 - distribuciju lijeka
 - mjere kojima se osigurava provođenje svih potrebnih aktivnosti prije propisivanja i izdavanja lijeka Erivedge

Nositelj odobrenja mora kontinuirano paziti da svi liječnici za koje se očekuje da će propisivati Erivedge dobiju sljedeće materijale:

Informacije o lijeku

Podsjetnik za zdravstvene radnike

Edukacijski materijal za bolesnike, tj. Knjižicu za bolesnika

Vodič za savjetovanje bolesnika

Podsjetnik za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- obveze zdravstvenog radnika povezane s propisivanjem lijeka Erivedge
 - mora bolesnicima pružiti sveobuhvatne informacije i savjetovati ih
 - mora se uvjeriti da su bolesnici sposobni pridržavati se zahtjeva za sigurnu primjenu lijeka Erivedge
 - mora bolesnicima dati edukacijski materijal za bolesnika
- informacije za žene generativne dobi
 - bolesnice moraju provoditi test na trudnoću jednom mjesečno, čak i ako imaju amenoreju
 - bolesnice moraju primjenjivati odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja lijekom Erivedge i 24 mjeseca po njegovu završetku
 - bolesnice ne smiju dobiti tijekom liječenja lijekom Erivedge ni 24 mjeseca po njegovu završetku
- informacije za muškarce
 - bolesnici moraju koristiti prezervative pri spolnom odnosu s partnericom tijekom liječenja lijekom Erivedge i 2 mjeseca po njegovu završetku
 - bolesnici ne smiju donirati spermu tijekom liječenja ni 2 mjeseca nakon posljednje doze
- bolesnike je potrebno upozoriti da nadležnom zdravstvenom radniku odmah prijave sumnju na trudnoću u bolesnica ženskog spola ili partnerica bolesnika muškog spola
 - zdravstveni radnik mora procijeniti status trudnoće, savjetovati bolesnicu o teratogenim rizicima i uputiti je na savjetovanje liječniku specijalistu
 - zdravstveni radnik mora potvrđene trudnoće prijaviti nositelju odobrenja
- bolesnike je potrebno upozoriti da na kraju liječenja vrate neiskorištene kapsule (odlaganje ovisi o nacionalnim propisima)
- bolesnike je potrebno upozoriti da ne smiju darovati krv tijekom liječenja ni 24 mjeseca nakon posljednje doze

Vodič za savjetovanje bolesnika

- Vodič za savjetovanje bolesnika može liječnicima poslužiti kao smjernica za informiranje i edukaciju bolesnika o teratogenim rizicima povezanim s lijekom Erivedge

Edukacijski materijal za bolesnika, tj. Knjižica za bolesnika o lijeku Erivedge mora sadržavati sljedeće ključne elemente

- informacije za bolesnike o teratogenim rizicima povezanim s lijekom Erivedge te o potrebi da se izbjegne izlaganje ploda lijeku
- potrebu za primjenom odgovarajuće kontracepcije te definiciju odgovarajuće kontracepcije
- nacionalne ili druge primjenjive posebne uvjete za propisivanje i izdavanje lijeka Erivedge
- upozorenje da bolesnik ne smije dati Erivedge drugoj osobi
- informacije o odlaganju lijeka koji bolesniku više ne treba
- upozorenje da se Erivedge kapsule moraju držati izvan pogleda i dohvata djece
- upozorenje da bolesnik ne smije darovati krv tijekom liječenja niti 24 mjeseca nakon posljednje doze
- upozorenje da bolesnica ne smije dobiti tijekom liječenja niti 24 mjeseca nakon posljednje doze
- napomenu da bolesnik mora obavijestiti zdravstvenoga radnika o bilo kojoj nuspojavi
- informacije za žene generativne dobi
 - opis programa sprječavanja trudnoće
 - potreba za primjenom odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja lijekom Erivedge i 24 mjeseca po njegovu završetku
 - bolesnica mora napraviti test na trudnoću unutar najviše 7 dana prije početka liječenja te jednom mjesečno tijekom liječenja, pod nadzorom zdravstvenoga radnika
 - bolesnica mora odmah prestati uzimati Erivedge ako posumnja na trudnoću
 - bolesnica mora sumnju na trudnoću odmah prijaviti nadležnome zdravstvenom radniku
- informacije za muškarce
 - tijekom liječenja lijekom Erivedge i 2 mjeseca po njegovu završetku bolesnik mora koristiti prezervative (čak i ako se prethodno podvrgnuo vazektomiji) ako je njegova spolna partnerica trudnica ili žena generativne dobi
 - bolesnik odmah mora obavijestiti nadležnoga zdravstvenog radnika ako njegova partnerica zatrudni
 - bolesnik ne smije donirati spermu tijekom liječenja niti unutar 2 mjeseca nakon posljednje doze

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Erivedge 150 mg tvrde kapsule
vismodegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg vismodegiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule nemojte drobiti, otvarati ni žvakati
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Rizik od teških prirođenih mana
Lijek se ne smije uzimati tijekom trudnoće i dojenja
Morate se pridržavati Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištene kapsule potrebno je vratiti na kraju liječenja

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/848/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

erivedge

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Erivedge 150 mg tvrde kapsule
vismodegib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg vismodegiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kapsule nemojte drobiti, otvarati ni žvakati
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Rizik od teških prirođenih mana
Lijek se ne smije uzimati tijekom trudnoće i dojenja
Morate se pridržavati Programa sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorištene kapsule potrebno je vratiti na kraju liječenja

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/848/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Erivedge 150 mg tvrde kapsule vismodegib

Erivedge može izazvati teške prirodne mane i prouzročiti smrt djeteta prije njegova rođenja ili ubrzo po rođenju. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek. Morate slijediti savjete o zaštiti od trudnoće opisane u ovoj uputi.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Erivedge i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Erivedge
3. Kako uzimati Erivedge
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Erivedge
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Erivedge i za što se koristi

Što je Erivedge

Erivedge je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar vismodegib.

Za što se koristi Erivedge

Erivedge se koristi za liječenje odraslih osoba s jednom vrstom raka kože koji se naziva uznapredovalim karcinomom bazalnih stanica. Koristi se kada se rak:

- proširio u druge dijelove tijela (naziva se “metastatskim” karcinomom bazalnih stanica)
- proširio na okolna područja (naziva se “lokalno uznapredovalim” karcinomom bazalnih stanica), a Vaš liječnik je utvrdio da operacija ili zračenje nisu primjereni.

Kako djeluje Erivedge

Karcinom bazalnih stanica nastaje kada dođe do oštećenja deoksiribonukleinske kiseline DNK u normalnim stanicama kože, koje tijelo ne može popraviti. To oštećenje može promijeniti način na koji djeluju određeni proteini u tim stanicama pa oštećene stanice postanu zloćudne i počinju rasti i dijeliti se. Erivedge je lijek za liječenje raka koji djeluje tako da kontrolira jedan od glavnih proteina koji imaju ulogu u rastu karcinomu bazalnih stanica. Na taj način može usporiti ili zaustaviti rast stanica raka ili ih može uništiti. Kao rezultat toga rak kože se može smanjiti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Erivedge

Pročitajte posebne upute koje Vam je dao liječnik, posebno u vezi s učincima lijeka Erivedge na nerođenu djecu.

Pažljivo pročitajte i slijedite upute navedene u Knjižici za bolesnika koju Vam je dao liječnik.

Nemojte uzimati Erivedge

- ako ste **alergični** na vismodegib ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate zatrudnjeti tijekom liječenja ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Naime, Erivedge može naškoditi nerođenu djetetu ili prouzročiti njegovu smrt.
- ako **dojite** ili namjeravate dojeti tijekom liječenja ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka. Naime, nije poznato može li se Erivedge izlučivati u majčino mlijeko i tako naškoditi Vašem djetetu.
- ako možete zatrudnjeti, ali se ne možete ili ne želite pridržavati nužnih mjera za sprječavanje trudnoće navedenih u **Programu sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge**.
- ako uzimate i gospinu travu (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek koji se koristi za depresiju (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Erivedge“).

Više informacija o gore spomenutim temama možete pronaći u dijelovima „Trudnoća“, „Dojenje“ i „Plodnost“ te „Zaštita od trudnoće – za muškarce i žene“.

Nemojte uzimati ovaj lijek ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Erivedge.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Erivedge ako imate pitanja o informacijama sadržanima u ovom dijelu:

- Ne smijete darivati krv ni u kojem trenutku tijekom liječenja kao ni 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovoga lijeka.
- Ako ste muškarac, ne smijete donirati spermu bilo kada tijekom liječenja i unutar 2 mjeseca nakon posljednje doze.
- Kod liječenja lijekom Erivedge prijavljene su ozbiljne kožne reakcije. Prestanite uzimati Erivedge i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4.
- Nikada nemojte ovaj lijek dati nikome drugom. Na kraju liječenja neiskorištene kapsule vratite svome ljekarniku. Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o tome kamo trebate vratiti kapsule.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Erivedge u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, nije poznato je li lijek siguran i djelotvoran u ovoj dobnoj skupini. Erivedge može uzrokovati zastoj rasta kostiju i dovesti do prijevremenog početka puberteta (u djevojčica mlađih od 8 godina i dječaka mlađih od 9 godina). To se može dogoditi čak i nakon prestanka uzimanja lijeka Erivedge. U ispitivanjima ovog lijeka na životinjama primijećene su tegobe sa zubima i kostima u razvoju.

Drugi lijekovi i Erivedge

Obavijestite svoga liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo također uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta, vitamine i biljne lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Erivedge ili povećati vjerojatnost da ćete dobiti nuspojave. Isto tako, Erivedge može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova.

Osobito je važno da kažete svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- rifampicin – koristi se kod bakterijskih infekcija
- karbamazepin, fenitoin – koriste se kod epilepsije
- ezetimib i statine, kao što su atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – koriste se kod visokih razina kolesterola
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan
- topotekan – koristi se za liječenje određenih vrsta raka
- sulfasalazin – koristi se kod određenih upalnih bolesti, te naročito
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*) – biljni lijek koji se koristi kod depresije, jer ga ne smijete uzimati u isto vrijeme kada i Erivedge

Trudnoća

Nemojte uzeti Erivedge ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili namjeravate zatrudnjeti tijekom liječenja ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovog lijeka.

Morate odmah prekinuti liječenje i obavijestiti svog liječnika ako Vam izostane mjesečnica ili mislite da Vam je izostala mjesečnica, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako sumnjate na trudnoću. Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Erivedge, morate odmah prekinuti liječenje i obavijestiti svog liječnika.

Erivedge može izazvati teške prirodne mane. Također može prouzročiti smrt nerođena djeteta. Posebne upute (Program sprječavanja trudnoće pri primjeni lijeka Erivedge) koje će Vam dati liječnik sadrže informacije osobito u vezi s učincima lijeka Erivedge na nerođenu djecu.

Dojenje

Nemojte dojitij tijekom liječenja kao ni 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovoga lijeka. Nije poznato može li se Erivedge izlučivati u majčino mlijeko i tako naškoditi Vašem djetetu.

Plodnost

Erivedge može utjecati na ženinu sposobnost da ima djecu. Neke žene koje su uzimale Erivedge prestale su dobivati mjesečnicu. Ako se to dogodi Vama, nije poznato hoćete li kasnije ponovno imati mjesečnice. Razgovarajte s liječnikom ako želite imati djecu u budućnosti.

Zaštita od trudnoće – za muškarce i žene

Za žene koje uzimaju Erivedge

Prije početka liječenja pitajte liječnika možete li zatrudnjeti. Čak i ako ste prestali dobivati mjesečnice, neophodno je da upitate liječnika postoji li ikakav rizik od trudnoće.

Ako možete zatrudnjeti:

- morate poduzeti mjere opreza kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate Erivedge
- morate primjenjivati 2 metode zaštite od trudnoće – jednu metodu visoke djelotvornosti i jednu metodu barijere (pogledajte primjere u nastavku)
- morate nastaviti s primjenom metoda zaštite od trudnoće još 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka jer se Erivedge u Vašem tijelu može zadržati do 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze

Preporučene metode zaštite od trudnoće: Razgovarajte s liječnikom o tome koje bi dvije metode zaštite od trudnoće bile najbolje za Vas.

Primjenjujte jednu metodu visoke učinkovitosti, poput:

- dugodjelujuće hormonske injekcije
- materničnog uloška (“spirale”)
- kirurške metode zaštite od trudnoće

Također morate primjenjivati i jednu metodu barijere, poput:

- prezervativa (po mogućnosti sa spermicidom)
- dijafragme (po mogućnosti sa spermicidom)

Vaš će liječnik provoditi testove na trudnoću:

- unutar najviše 7 dana prije početka liječenja – kako bi se utvrdilo da već niste trudni
- svaki mjesec za vrijeme trajanja liječenja

Morate odmah obavijestiti svoga liječnika tijekom liječenja ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovoga lijeka:

- ako mislite da je zaštita od trudnoće iz bilo kojega razloga zakazala
- ako prestanete dobivati mjesečnice
- ako prestanete koristiti zaštitu od trudnoće
- ako morate promijeniti metodu zaštite od trudnoće

Za muškarce koji uzimaju Erivedge

Erivedge se može izlučivati u spermu. Uvijek koristite prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada imate spolni odnos s partnericom, čak i ako ste se prethodno podvrgnuli vazektomiji. Pridržavajte se toga tijekom liječenja i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovoga lijeka.

Ne smijete donirati spermu ni u kojem trenutku tijekom liječenja ni tijekom 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze ovoga lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da bi Erivedge mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa strojevima. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.

Erivedge sadrži laktozu i natrij

Erivedge sadrži jednu vrstu šećera koja se zove laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Erivedge

Uvijek uzmite Erivedge točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Uzimanje lijeka

Preporučena doza je jedna kapsula svaki dan.

- Kapsulu progutajte cijelu, s čašom vode.
- Kako biste izbjegli nenamjerno izlaganje sadržaju kapsule, kapsulu nemojte drobiti, otvarati ni žvakati.
- Erivedge se može uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Erivedge nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Erivedge nego što ste trebali, obratite se svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Erivedge

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu nego nastavite uzimati lijek po uobičajenom rasporedu.

Ako prestanete uzimati Erivedge

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom jer to može smanjiti učinkovitost liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, Erivedge može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Erivedge može izazvati teške prirodne mane i prouzročiti smrt djeteta prije njegova rođenja i ubrzo po rođenju. Ne smijete zatrudnjeti dok uzimate ovaj lijek (pogledajte dio 2, „Nemojte uzimati Erivedge” i „Trudnoća”, „Dojenje” i „Plodnost”).

Ostale nuspojave navedene su prema težini i učestalosti

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od tih nuspojava postane teška.

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- gubitak mjesečnice u žena koje mogu zanijeti
- gubitak apetita i smanjenje tjelesne težine
- umor
- grčevi mišića
- proljev
- gubitak kose (alopecija)
- osip
- promjene osjeta okusa ili potpuni gubitak osjeta okusa
- zatvor
- povraćanje ili osjećaj mučnine
- želučane tegobe ili probavne tegobe
- bol u zglobovima
- bol (općenita) ili bol u rukama, nogama
- svrbež

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- bol u prsnom košu, leđima ili slabinama
- nedostatak energije ili slabost (astenija)
- gubitak vode iz tijela (dehidracija)
- bol u mišićima, tetivama, ligamentima ili kostima
- bol u želucu
- gubitak osjeta okusa
- neuobičajen rast kose
- ispadanje trepavica (madaroza)
- promjene u nalazima krvnih pretraga, koje uključuju povišene vrijednosti jetrenih proba ili povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (proteina koji se uglavnom nalazi u mišićima)

Nepoznato

- prestanak rasta kostiju (preuranjeno spajanje epifiza)
- prijevremeni (preuranjeni) pubertet
- oštećenje jetre
- ozbiljne kožne reakcije:
 - crvenkaste mrlje nalik metama ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na trupu, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima. Tim kožnim reakcijama često prethode vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
 - proširen osip, vrućica i povećani limfni čvorovi (DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek)
 - proširen crveni, ljuskavi osip s potkožnim kvržicama i mjehurićima, koji je praćen vrućicom, a javlja se na početku liječenja (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Erivedge

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
- Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad.
- Na kraju liječenja neiskorištene kapsule morate vratiti. To će pomoći u sprječavanju zlorabe i očuvanju okoliša. Porazgovarajte sa svojim ljekarnikom ili liječnikom o tome kamo ćete vratiti lijek.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erivedge sadrži

- Djelatna tvar je vismodegib. Jedna tvrda kapsula sadrži 150 mg vismodegiba.
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, natrijev laurilsulfat, povidon (K29/32), natrijev škroboglikolat (vrste A), talk i magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „Erivedge sadrži laktozu i natrij“)
 - Ovojnica kapsule: crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), titanijev dioksid i želatina
 - Tinta za označivanje: šelak glazura i crni željezov oksid (E172)

Kako Erivedge izgleda i sadržaj pakiranja

Kapsule imaju neprozirno tijelo ružičaste boje s oznakom “150 mg” i sivu kapicu s oznakom “VISMO” otisnutom jestivom crnom tintom. Dostupne su u bočici sa sigurnosnim zatvaračem za djecu, koja sadrži 28 kapsula. Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Kao dio Programa sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge, svi bolesnici dobit će Knjižicu za bolesnika.

Za dodatne informacije molimo pročitajte navedeni dokument.