

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Erivedge 150 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebba fiha 150 mg ta' vismodegib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebba fiha 71.5 mg lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebba (kapsula).

Qafas opak ta' lewn roża mmarkat b'“150 mg” u għatu griż opak immarkat b'“VISMO” b'linka sewda. Id-daqs tal-kapsula huwa 'Daqs 1' (dimensjonijiet 19.0 x 6.6 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Erivedge huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b':

- karċinoma metastatika sintomatika taċ-ċelluli bażi
- karċinoma taċ-ċelluli bażi avanzata lokament li mhux adattata għall-kirurgija jew għal radjoterapija (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Erivedge għandu jiġi preskritt biss minn jew taħt is-superviżjoni ta' tabib speċjalist b'esperjenza fl-immaniġġar tal-indikazzjoni approvata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' kapsula waħda ta' 150 mg li tittiehed darba kuljum.

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jehdux id-doża maqbuża, iżda biex ikomplu bid-doża pprogrammata li jmiss.

Tul tat-trattament

Fi studji kliniċi, trattament b'Erivedge tkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Interruzzjonijiet fit-trattament sa 4 ġimgħat kienu permessi abbażi tat-tollerabilità individwali.

Il-benefiċċju ta' trattament kontinwu għandu jiġi evalwat regolarment, bl-aħjar tul ta' terapija jvarja għal kull pazjent individwali.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2). Minn numru totali ta' 138 pazjent f'4 studji kliniċi dwar Erivedge f'karċinoma avanzata taċ-ċelluli bażi, madwar

40% tal-pazjenti kellhom età ta' ≥ 65 sena u ma kienet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà u l-effikaċja bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar.

Indeboliment renali

Indeboliment renali ħafif u moderat mhux mistenni li jkollu effett fuq l-eliminazzjoni ta' vismodegib u mhux meħtieġ aġġustament fid-doża. Hemm disponibbli *data* limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Pazjenti b'indeboliment renali sever għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għal reazzjonijiet avversi.

Indeboliment epatiku

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew sever iddefinit abbażi ta' kriterji ta' indeboliment epatiku tan-*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) (ara sezzjoni 5.2):

- ħafif: bilirubina totali (TB - *total bilirubin*) $\leq$ limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*), aspartate aminotransferase (AST) $>$ ULN jew $ULN < TB \leq 1.5 \times ULN$, kull AST
- moderat: $1.5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, kull AST
- sever: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, kull AST

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Erivedge fit-tfal u l-adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti ta' età inqas minn 18-il sena minhabba tħassib dwar is-sigurtà (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Erivedge huwa għall-użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma, mal-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2). Biex jiġi evitat esponiment mhux intenzjonat lill-pazjenti u lill-fornituri tal-kura tas-saħħa, il-kapsuli m'għandhomx jinfethu.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Nisa li huma tqal jew li qed iredgħu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux konformi mal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).
- Għoti fl-istess waqt ta' St John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mewt tal-embriju-fetu jew difetti severi tat-twelid

Erivedge jista' jikkawża mewt tal-embriju-fetu jew difetti severi tat-twelid meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 4.6). Inibituri tar-rota Hedgehog, (ara sezzjoni 5.1) bħal vismodegib, intwerew li huma embrijotossiċi u/jew teratoġeniċi f'ħafna speċijiet ta' annimali u jistgħu jikkawżaw malformazzjonijiet severi, inklużi anomaliji fil-kranju u l-wiċċ, difetti fil-linja tan-nofs u difetti fir-riglejn u d-dirgħajn (ara sezzjoni 5.3). Erivedge m'għandux jintuża waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Kriterji għal mara li tista' toħroġ tqila (WCBP - woman of child-bearing potential)

WCBP hija ddefinita fil-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge bħala:

- mara matura sesswalment li
 - kellha mestrwazzjoni fi kwalunkwe żmien matul l-aħħar 12-il xahar konsekuttiv,
 - ma tkunx saritilha isterektomija jew tnehhija taż-żewġ ovarji, jew li m'għandhiex insuffiċjenza prematura permanenti tal-ovarji kkonfermata b'mod mediku,
 - m'għandhiex ġenotip XY, sindrome ta' Turner, jew aġenesi tal-utru,
 - il-mestrwazzjoni tagħha tieqaf wara terapija għall-kanċer, inkluż trattament b'Erivedge.

Għoti ta' pariri

Għal WCBP

Erivedge huwa kontraindikat f'WCBP li ma tkunx konformi mal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge.

WCBP trid tifhem li:

- Erivedge jesponi lit-tarbija li għadha ma twelditx għal riskju teratoġeniku,
- Hija m'għandhiex tiegħu Erivedge jekk tkun tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila,
- Għandu jkollha test tat-tqala negattiv, imwettaq minn professjonist tal-kura tas-saħħa fi żmien 7 ijiem qabel tibda trattament b'Erivedge,
- Għandu jkollha test tat-tqala negattiv kull xahar waqt it-trattament, anki jekk issir amenorrejika,
- M'għandhiex toħroġ tqila waqt li qed tiegħu Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża tagħha,
- Għandha tkun konformi ma' miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva,
- Għandha tuża 2 metodi ta' kontraċezzjoni rakkomandata (ara s-sezzjoni 'Kontraċezzjoni' hawn taht u s-sezzjoni 4.6) waqt li tkun qed tiegħu Erivedge, sakemm ma tikkommettix ruħha li ma jkollhiex x'taqsam sesswalment (astinenza),
- Trid tgħid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħha jekk isehh xi wieħed minn dawn li ġejjin waqt it-trattament jew waqt l-24 xahar ta' wara l-aħħar doża tagħha:
 - Jekk toħroġ tqila jew għal xi raġuni taħseb li tista' tkun tqila,
 - Jekk ma jkollhiex il-mestrwazzjoni mistennija tagħha,
 - Jekk tieqaf tuża kontraċezzjoni sakemm ma tikkommettix ruħha li ma jkollhiex x'taqsam sesswalment (astinenza),
 - Jekk tehtieg li tbiddel il-kontraċezzjoni waqt it-trattament,
- M'għandhiex tredda' waqt li tkun qed tiegħu Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża.

Għall-irġiel

Vismodegib huwa preżenti fis-semen. Biex jiġi evitat esponiment potenzjali lill-fetu waqt it-tqala, pazjent maskili jrid jifhem li:

- Erivedge jesponi lit-tarbija li għadha ma twelditx għal riskju teratoġeniku jekk huwa jkollu attività sesswali mingħajr protezzjoni ma' mara tqila,
- Għandu dejjem juża l-kontraċezzjoni rakkomandata (ara s-sezzjoni 'Kontraċezzjoni' hawn taht u s-sezzjoni 4.6),
- Huwa se jgħid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħu jekk is-sieħba tiegħu toħroġ tqila waqt li jkun qed jiegħu Erivedge jew matul ix-xahrejn ta' wara l-aħħar doża tiegħu.

Għall-fornituri tal-kura tas-saħħa (HCP - health care providers)

HCPs għandhom jedukaw lill-pazjenti sabiex dawn jifhmu u jirrikonoxxu l-kondizzjonijiet kollha tal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge.

Kontraċezzjoni

WCBP

Pazjenti nisa għandhom jużaw żewġ metodi ta' kontraċezzjoni rakkomandati inkluż metodu effettiv hafna u metodu ta' barriera waqt terapija b'Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Irgiel

Pazjenti rgjel dejjem għandhom jużaw kondom (bi spermicida, jekk disponibbli), anki wara važektomija, meta jagħmlu sess ma' siehba, waqt li jkun qed jiehdu Erivedge u għal xahrejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 4.6).

Ittestjar għat-tqala

F'WCBP, għandu jsir test tat-tqala taħt superviżjoni medika, imwettaq minn fornitur tal-kura tas-saħħa, fis-7 ijiem qabel ma jinbeda t-trattament u kull xahar waqt it-trattament. Testijiet tat-tqala għandu jkollhom sensitività minima ta' 25 mIU/mL skont id-disponibbiltà lokali. Pazjenti li waqt it-trattament b'Erivedge ma jkollhomx mestrwazzjoni għandhom ikomplu jittestjaw għat-tqala kull xahar waqt it-trattament.

Restrizzjonijiet ta' preskrizzjoni u ta' għoti għal WCBP

Il-preskrizzjoni u l-għoti tal-bidu ta' Erivedge għandhom isiru fi żmien massimu ta' 7 ijiem wara test tat-tqala negattiv (il-jum li fih twettaq it-test tat-tqala = il-jum 1). Riċetti ta' Erivedge għandhom ikunu limitati għal 28 jum ta' trattament u l-kontinwazzjoni tat-trattament teħtieġ riċetta għida.

Materjal edukattiv

Sabiex il-fornituri tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti jiġu assistiti biex jevitaw li embrijuni u feti jiġu esposti għal Erivedge, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq se jipprovdi materjal edukattiv (Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge) biex jissahħah it-tagħrif dwar ir-riskji potenzjali assoċjati mal-użu ta' Erivedge.

Effetti fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid

F'pazjenti pedjatriċi esposti għal Erivedge kienu rrapportati fużjoni prematura tal-epifisi u pubertà prekoċi. Minhabba li l-*half-life* tal-eliminazzjoni tal-medicina hija twila, jista' jkun li dawn l-avvenimenti jseħħu jew javvanzaw wara li tkun twaqqfet il-medicina. Fi speċi ta' annimali, vismodegib intwera li jikkawża bidliet irriversibbli severi fi snien li qed jiżviluppaw (deġenerazzjoni/nekrosi tal-odontoblasti, formazzjoni ta' ċesti mimlija bil-fluwidu fil-polpa tas-snien, ossifikazzjoni tal-kanal tal-għerq, u emorraġija) u għeluq tas-saff tat-tkabbir tal-epifisi. Is-sejbiet ta' fużjoni prematura tal-epifisi jindikaw riskju potenzjali ta' statura qasira u deformità fis-snien għat-trabi u t-tfal (ara sezzjoni 5.3).

Donazzjoni ta' demm

Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm waqt li qed jiehdu Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża.

Donazzjoni ta' semen

Pazjenti rgjel m'għandhomx jagħtu semen waqt li qed jiehdu Erivedge u għal xahrejn wara l-aħħar doża.

Interazzjonijiet

Trattament flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP (eż. rifampicin, carbamazepine jew phenytoin) għandu jiġi evitat, peress li ma jistax jiġi eskluż riskju ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u effikaċja mnaqqsa ta' vismodegib (ara wkoll sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi fil-ġilda (SCARs - *severe cutaneous adverse reactions*) li jinkludu każijiet ta' sindrome ta' Stevens-Johnson/Nekroliżi Epidermali Tossika (SJS - *Stevens-Johnson Syndrome*/TEN - *Toxic Epidermal Necrolysis*), reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) u pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP - *acute generalized exanthematous pustulosis*), li jistgħu jkun ta' periklu għall-ħajja, ġew irrappurtati waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Jekk il-pazjent żviluppa xi waħda minn dawn ir-reazzjonijiet bl-użu ta' vismodegib, it-trattament b'vismodegib qatt m'għandu jerga' jinbeda f'dan il-pazjent.

Eċċipjenti

Kapsuli Erivedge fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt fuq vismodegib

Interazzjonijiet farmakokinetiċi (PK - *pharmacokinetic*) klinikament sinifikanti bejn vismodegib u sustanzi li jgħollu l-pH mhumex mistennija. Riżultati minn studju kliniku wrew tnaqqis ta' 33% fil-konċentrazzjonijiet ta' vismodegib mhux marbut wara 7 ijiem ta' trattament fl-istess waqt b'20 mg rabeprazole (inibitur tal-pompa tal-protoni) mogħti sagħtejn qabel kull għoti ta' vismodegib. Din l-interazzjoni mhix mistennija li tkun klinikament sinifikanti.

Mhumex mistennija interazzjonijiet PK klinikament sinifikanti bejn vismodegib u inibituri ta' CYP450. Riżultati minn studju kliniku wrew zieda ta' 57% fil-konċentrazzjonijiet ta' vismodegib mhux marbut fil-jum 7 wara trattament fl-istess waqt b'400 mg fluconazole (inibitur moderat ta' CYP2C9) kuljum, iżda din l-interazzjoni mhix mistennija li tkun klinikament sinifikanti. 200 mg kuljum ta' itraconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4) ma influwenzawx l-AUC₀₋₂₄ siegħa ta' vismodegib wara 7 ijiem ta' trattament fl-istess waqt f'voluntiera f'saħħithom.

Interazzjonijiet PK klinikament sinifikanti bejn vismodegib u inibituri ta' P-gp mhumex mistennija. Riżultati minn studju kliniku ma wrew l-ebda interazzjoni PK klinikament sinifikanti bejn vismodegib u itraconazole (inibitur qawwi ta' glikoproteina P) f'voluntiera f'saħħithom.

Meta vismodegib jingħata ma' indutturi ta' CYP (rifampicin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort), l-esponiment għal vismodegib jista' jonqos (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Effetti ta' vismodegib fuq prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt

Sterojdi kontraċettivi

Riżultati ta' studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra magħmul f'pazjenti bil-kanċer wera li l-esponiment sistemiku għal ethinyl estradiol u norethindrone ma jinbidilx meta jingħataw flimkien ma' vismodegib. Madankollu, l-istudju ta' interazzjoni dam biss 7 ijiem u ma jistax jiġi eskluż li vismodegib bi trattament aktar fit-tul huwa induttur ta' enzimi li jimmetabolizzaw steroidi kontraċettivi. Induzzjoni tista' twassal għal tnaqqis fl-esponiment sistemiku għall-isterojdi kontraċettivi u b'hekk tnaqqas l-effikaċja kontraċettiva.

Effetti fuq enzimi u trasportaturi speċifiċi

Studji *in vitro* jindikaw li vismodegib għandu l-potenzjal li jaġixxi bħala inibitur tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*). Mhix disponibbli *data in vivo* dwar interazzjoni. Ma jistax jiġi eskluż li vismodegib jista' jwassal għal esponiment akbar għal prodotti mediċinali trasportati minn din il-proteina, bħal rosuvastatin, topotecan, u sulfasalazin. Għoti flimkien għandu jsir b'kawtela u għandu mnejn ikun hemm b'żonn ta' aġġustament fid-doża.

Mhumex mistennija interazzjonijiet PK klinikament sinifikanti bejn vismodegib u sottostrati ta' CYP450. *In vitro*, CYP2C8 kien l-aktar isoforma ta' CYP sensittiva għall-inibizzjoni ta' vismodegib. Madankollu, riżultati ta' studju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra mwettaq f'pazjenti bil-kanċer urew li l-esponiment sistemiku għal rosiglitazone (sottostrat ta' CYP2C8) ma jinbidilx meta jingħata flimkien ma' vismodegib. Għalhekk inibizzjoni *in vivo* ta' enzimi CYP minn vismodegib tista' tiġi eskluża.

In vitro, vismodegib huwa inibitur ta' OATP1B1. Ma jistax jiġi eskluż li vismodegib jista' jżid l-esponiment għal sottostrati ta' OATP1B1, eż. bosentan, ezetimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan u statins. B'mod partikolari, għandu jkun hemm attenzjoni jekk vismodegib jingħata flimkien ma' kwalunkwe statin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP - women of child-bearing potential)

Minhabba r-riskju ta' mewt tal-embriju-fetu jew difetti severi tat-twelid ikkawżati minn vismodegib, nisa li jiehdu Erivedge m'għandhomx ikunu tqal jew joħorġu tqal waqt it-trattament u għal 24 xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Erivedge huwa kontraindikati f'WCBP li ma jkunux konformi mal-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge.

F'każ ta' tqala jew ta' mestrwazzjonijiet maqbuża

Jekk il-pazjenta toħroġ tqila, ma jkollhiex il-mestrwazzjoni, jew għal xi raġuni tissuspetta li tista' tkun tqila, għandha tgħarraġ lit-tabib li qed jittrattaha immedjatament.

Persistenza ta' nuqqas ta' mestrwazzjonijiet waqt it-trattament b'Erivedge għandha titqies li tindika tqala sakemm isiru valutazzjoni u konferma medika.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal (WCBP - Women of child-bearing potential)

WCBP trid tkun tista' tikkonforma ma' miżuri ta' kontraċezzjoni effettiva. Hija għandha tuża żewġ metodi ta' kontraċezzjoni rakkomandati li jinkludu metodu effettiv hafna u metodu ta' barriera waqt terapija b'Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża. WCBP, li l-mestrwazzjonijiet tagħha jkunu irregolari jew waqfu, għandha ssegwi l-parir kollu dwar kontraċezzjoni effettiva.

Irġiel

Vismodegib huwa preżenti fis-semen. Biex jiġi evitat esponiment potenzjali lill-fetu waqt it-tqala, pazjenti maskili għandhom dejjem jużaw kondom (bi spermicida, jekk disponibbli), anki wara važektomija, meta jagħmlu sess ma' siehba waqt li jkunu qed jiehdu Erivedge u matul x-xahrejn ta' wara l-aħħar doża.

Li ġejjin huma forom rakkomandati ta' metodi effettivi hafna:

- Injezzjoni depot ta' ormoni,
- Sterilizzazzjoni tat-tubi,
- Važektomija,
- Apparat ġewwa l-utru (IUD - intrauterine device).

Li ġejjin huma forom rakkomandati ta' metodi ta' barriera:

- Kull kondom għall-irġiel (bi spermicida, jekk disponibbli),
- Dijaframma (bi spermicida, jekk disponibbli).

Tqala

Erivedge jista' jikkawża mewt tal-embriju-fetu jew difetti severi tat-twelid meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 4.4). Inibituri tar-rotta Hedgehog (ara sezzjoni 5.1) bħal vismodegib, intwerew li huma embrijotossici u/jew teratoġeniċi f'hafna speċijiet ta' annimali u jistgħu jikkawżaw malformazzjonijiet severi, inkluż anomaliji fil-kranju u l-wiċċ, difetti fil-linja tan-nofs u difetti fir-riġlejn u d-dirgħajn (ara sezzjoni 5.3). F'każ ta' tqala f'mara ttrattata b'Erivedge, it-trattament għandu jitwaqqaf minnufih.

Treddigh

L-ammont ta' vismodegib li jitneħħa fil-halib tas-sider mhux magħruf. Minhabba l-potenzjal tiegħu li jikkawża difetti serji fl-iżvilupp, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt li qed jiehdu Erivedge u għal 24 xahar wara l-aħħar doża (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3).

Fertilità

Il-fertilità femminili fil-bniedem tista' tigi kompromessa permezz ta' trattament b'Erivedge (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf jekk l-indeboliment fil-fertilità huwiex riversibbli. Barra dan, fi studji kliniċi f'WCBP kien osservat telf tal-mestruwazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Strateġiji ta' preservazzjoni tal-fertilità għandhom jiġu diskussi ma' WCBP qabel ma jinbeda trattament b'Erivedge.

Mhux mistenni indeboliment fil-fertilità fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Erivedge m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADR - *adverse drug reactions*) komuni li jsehhu $f \geq 30\%$ tal-pazjenti, kienu spażmi fil-muskoli (74.6%), alopeċja (65.9%), disġewġja (58.7%), tnaqqis fil-piż (50.0%), għeja (47.1%), tqalligh (34.8%), u dijarea (33.3%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADRs huma ppreżentati fit-tabella 1 hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) u l-frekwenza assoluta.

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$)

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

Rari ħafna ($< 1/10,000$)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Is-sigurtà ta' Erivedge giet evalwata fi studji kliniċi b'138 pazjent ittrattati għall-karċinoma avanzata taċ-ċelluli bażi (aBCC - *advanced basal cell carcinoma*), li tinkludi kemm BCC metastatika (mBCC - *metastatic BCC*) kif ukoll BCC avanzata lokalment (laBCC - *locally advanced BCC*). F'erba' studji kliniċi *open label* ta' fażi 1 u 2, il-pazjenti kienu ttrattati b'mill-inqas doża waħda ta' monoterapija ta' Erivedge f'dożi ta' ≥ 150 mg. Dożi ta' > 150 mg ma rriżultawx f'koncentrazzjonijiet oġhla fil-plażma fl-istudji kliniċi u pazjenti fuq dożi ta' > 150 mg kienu inkluzi fl-analiżi. Barra minn hekk, is-sigurtà kienet evalwata fi studju ta' wara l-approvazzjoni li kien jinkludi 1215-il pazjent b'aBCC li setgħu jiġu evalwati għas-sigurtà u li kienu ttrattati b'150 mg. B'mod ġenerali l-profil tas-sigurtà osservat kien konsistenti kemm f'pazjenti b'mBCC kif ukoll f'dawk b'laBCC u matul l-istudji kif deskritt hawn taht.

Tabella 1 ADRs li sehew f'pazjenti ttrattati b'Erivedge

SOC MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema endokrinarja			pubertà prekoċi****
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	tnaqqis fl-aptit	deidratazzjoni	
Disturbi fis-sistema nervuża	disġewżja aġewżja	ipoġewżja	
Disturbi gastrointestinali	tqalligh dijarea stitikezza rimettar dispepsja	uġigh fil-parti ta' fuq tal-addome uġigh fl-addome	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		żieda fl-enzimi tal-fwied**	ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina*****
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	alopecija ħakk raxx	telf tax-xagħar tal-ghajnejn tkabbir ta' xagħar mhux normali	sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS - <i>Stevens-Johnson syndrome</i>)/nekroliżi epidermali tossika (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>), reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>) u pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta (AGEP - <i>acute generalised exanthemaetous pustulosis</i>)*****
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	spażmi fil-muskoli uġigh fil-ġogi uġigh fl-estremajtiet	uġigh ta' dahar uġigh muskoluskeletriku fis-sider uġigh fil-muskoli uġigh fil-ġenbejn uġigh muskoluskeletriku żieda ta' creatine phosphokinase fid-demmm***	fużjoni prematura tal-epifisi****
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	telf tal-mestrwazzjoni*		

SOC MedDRA	Komuni hafna	Komuni	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	tnaqqis fil-piż gheja uġiġh	astenja	
Ir-rappurtar kollu huwa bbażat fuq ADRs ta' kull grad bl-użu tal-Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi v 3.0 tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer għajr fejn hemm nota. *Minn 138 pazjent b'BCC avanzata, 10 kienu WCBP. Fost dawn in-nisa, telf tal-mestwazzjoni kien osservat fi 3 pazjenti (30%). MedDRA = Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regolatorji. **Tinkludi termini ppreferuti: test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali, żieda ta' bilirubina fid-demem, żieda f'gamma-glutamyl transferase, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda f'alkaline phosphatase, żieda fl-enzimi tal-fwied. *** Osservati f'pazjenti waqt studju ta' wara l-approvazzjoni b'1215-il pazjent li setgħu jiġu evalwati għas-sigurtà. **** Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati każijiet individwali f'pazjenti b'medulloblastoma (ara sezzjoni 4.4) ***** Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq, fil-pazjenti ġew irrappurtati każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina. ***** Waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq, fil-pazjenti ġew irrappurtati każijiet ta' SCAR (inkluzi SJS/TEN, DRESS u AGEP).			

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Erivedge ngħata f'doži 3.6 darbiet oġhla mid-doża rakkomandata ta' 150 mg kuljum. Waqt dawn l-istudji kliniċi ma kinux osservati żidiet fil-livelli fil-plażma ta' vismodegib jew fit-tossiċità.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, sustanzi antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XJ01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vismodegib huwa molekula żgħira disponibbli b'mod orali li tinibixxi r-rotta Hedgehog. Is-sinjalar tar-rotta Hedgehog permezz tal-Proteina transmembranika llixxjata (SMO - *Smoothed transmembrane protein*) iwassal għall-attivazzjoni u għal-lokalizzazzjoni nukleari ta' fatturi ta' transkrizzjoni tal-Onkogene Assoċjata ma' Glijoma (GLI - *Glioma-Associated Oncogene*) u għall-induzzjoni ta' ġeni fil-mira ta' Hedgehog. Hafna minn dawn il-ġeni huma involuti fil-proliferazzjoni, is-sopravivenza, u d-divrenzjar. Vismodegib jintrabat ma' u jinibixxi l-proteina SMO u b'hekk jimblokka t-transduzzjoni tas-sinjalar Hedgehog.

Effikaċja klinika u sigurtà

Il-prova piviali ERIVANCE BCC (SHH4476g) kienet studju internazzjonali, bi grupp wiehed, b'aktar minn ċentru wiehed, b'żewġ koorti. BCC metastatika kienet iddefinita bħala BCC li nfirxet 'il bogħod mill-ġilda għal partijiet oħra tal-ġisem, inkluzi l-glandoli tal-limfa, il-pulmun, l-għadam u/jew l-organi interni. Pazjenti b'laBCC kellhom leżjonijiet fil-ġilda li ma kinux xierqa għall-kirurġija (ma setgħux jiġu operati, immultiplikaw b'mod rikorrenti fejn fejqan permezz ta' tneħħija kirurġika kien meqjus bħala mhux probabbli jew li għalihom kirurġija kienet twassal għal deformità jew morbidità

sostanzjali) u li għaliha radjuterapija ma kinitx ta' suċċess jew kienet kontraindikata jew ma kinitx xierqa. Qabel ma dahl fuq l-istudju, dijanjosi ta' BCC kienet ikkonfermata permezz ta' istoloġija. Pazjenti bis-sindrome ta' Gorlin li kellhom mill-inqas leżjoni waħda ta' aBCC u li ssodisfaw il-kriterji għall-inklużjoni kienu eliġibbli biex jipparteċipaw fuq l-istudju. Il-pazjenti kienu ttrattati b'dożaġġ orali ta' kuljum ta' Erivedge 150 mg.

L-età medjana tal-popolazzjoni li setgħet tiġi evalwata għall-effikaċja kienet ta' 62 sena (46% kellhom mill-inqas 65 sena), 61% kienu rġiel u 100% kienu ta' razza bajda. Għall-koorti ta' mBCC, 97% tal-pazjenti kienet terapija preċedenti inkluż kirurgija (97%), radjuterapija (58%), u terapiji sistemici (30%). Għall-koorti ta' laBCC (n = 63), 94% tal-pazjenti kienet terapija preċedenti inkluż kirurgija (89%), radjuterapija (27%), u terapiji sistemici/topici (11%). It-tul medjan tat-trattament kien ta' 12.9 xhur (firxa minn 0.7 sa 47.8 xhur).

Il-punt finali primarju kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) kif evalwat minn faċilità ta' analiżi indipendenti (IRF - *independent review facility*) kif miġbur fil-qosor fit-Tabella 2. Rispons oġġettiv kien iddefinit bħala rispons komplut jew parzjali ddeterminat f'żewġ stimuli konsekuttivi separati b'minn tal-inqas 4 ġimgħat. Fil-koorti ta' mBCC, rispons tat-tumur kien evalwat skont il-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) verżjoni 1.0. Fil-koorti ta' laBCC, rispons tat-tumur kien evalwat abbażi ta' valutazzjoni viżiva tat-tumur estern u tal-ulċerazzjoni, immaġini tat-tumur (fejn xieraq), u bijopsija tat-tumur. Fil-koorti ta' laBCC, pazjent kien meqjus bħala li rrisponda jekk mill-inqas wieħed mill-kriterji li ġejjin kien issodisfat u l-pazjent ma kellux progressjoni: (1) tnaqqis ta' $\geq 30\%$ fid-daqs tal-leżjoni [total tal-itwal dijametru (SLD - *sum of the longest diameter*)], mil-linja bażi ta' leżjonijiet immirati minn radjografija; (2) tnaqqis ta' $\geq 30\%$ f'SLD mil-linja bażi fid-dimensjoni viżibbli esterna ta' leżjonijiet immirati; (3) Fejqan komplut tal-ulċerazzjoni fil-leżjonijiet immirati kollha. *Data* importanti hija miġbura fil-qosor fit-Tabella 2:

Tabella 2 **Riżulati tal-Effikaċja ta' Erivedge SHH4476g (segwitu ta' 21 xahar evalwat minn IRF u ta' 39 xahar evalwat mill-Investigatur wara li ddahhal l-ahhar pazjent): pazjenti li l-effikaċja tagħhom setgħet tiġi evalwata^{*,†}**

	Evalwat minn IRF		Evalwat mill-Investigatur	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Pazjenti li rrispondew CI ta' 95 % għal rispons globali	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%)
Rispons Komplut	0	14 (22.2%)	0	20 (31.7%)
Rispons Parzjali	11 (33.3%)	16 (25.4%)	16 (48.5%)	18 (28.6%)
Marda stabbli	20	22	14	15
Marda progressiva ‡	1	8	2	6
Tul Medjan tar- Rispons (xhur)	7.6	9.5	14.8	26.2
(CI ta' 95 %)	(5.5, 9.4)	(7.4, 21.4)	(5.6, 17.0)	(9.0, 37.6)
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni medjana (xhur)	9.5	9.5	9.3	12.9
(CI ta' 95 %)	(7.4, 11.1)	(7.4, 14.8)	(7.4, 16.6)	(10.2, 28.0)
OS medjana, (xhur)			33.4	NE
(CI ta' 95 %)			(18.1, NE)	(NE, NE)
Rata ta' sopravivenza ta' sena waħda (CI ta' 95 %)			78.7% (64.7, 92.7)	93.2% (86.8, 99.6)

NE = ma jistax jiġi stmat

* Popolazzjoni ta' pazjenti li l-effikaċja tagħhom setgħet tiġi evalwata hija ddefinita bħala l-pazjenti kollha li daħlu fl-istudju li rċewew kwalunkwe ammont ta' Erivedge u li għalihom l-interpretazzjoni tal-patologu indipendenti ta' tessuti arkivjat jew bijopsija fil-linja bażi kienet konsistenti ma' BCC.

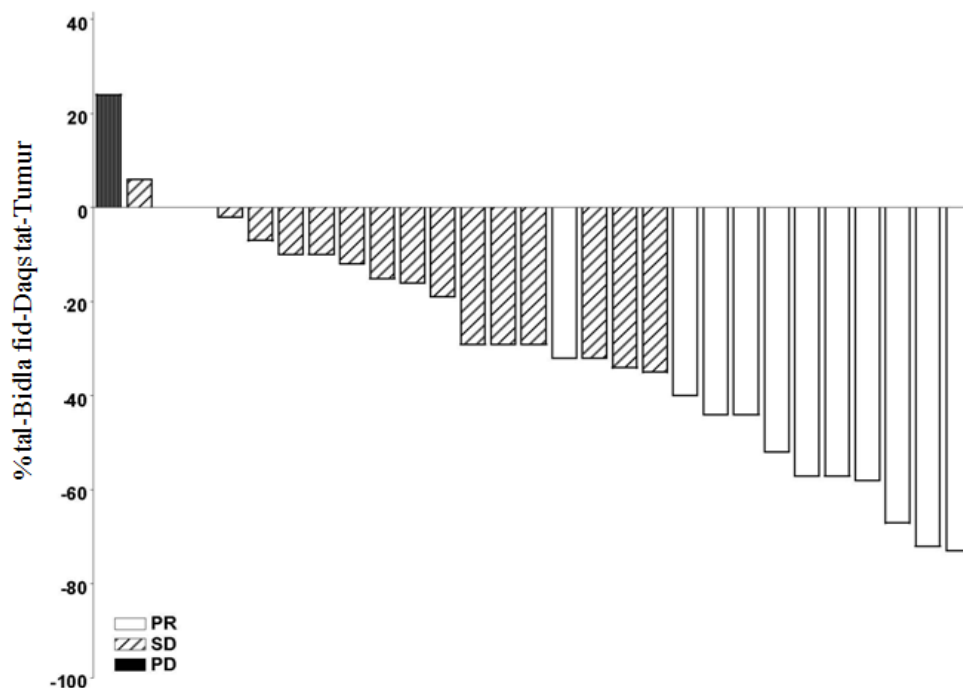
† Data li ma tistax tiġi stmata/nieqsa kienet tinkludi pazjent wieħed b'mBCC u 4 pazjenti b'laBCC.

‡ Progressjoni fil-koorti ta' laBCC hija ddefinita bħala li ssodisfaw xi wieħed mill-kriterji li ġejjin: (1) zieda ta' $\geq 20\%$ fit-total tal-itwal dimensjonijiet (SLD - *sum of the longest dimensions*) minn nadir fil-leżjonijiet immirati (osservati permezz ta' radjografija jew mid-dimensjoni vizibbli esternament), (2) Ulċerazzjoni ġdida tal-leżjonijiet immirati li ppersistiet mingħajr evidenza ta' fejqan għal mill-inqas ġimagħtejn, (3) Leżjonijiet ġodda osservati permezz ta' radjografija jew eżami fiżiku, (4) Progressjoni ta' leżjonijiet mhux fil-mira skont RECIST.

**54 % tal-pazjenti b'laBCC ma kellhomx evidenza istopatoloġika ta' BCC wara 24 ġimgħa.

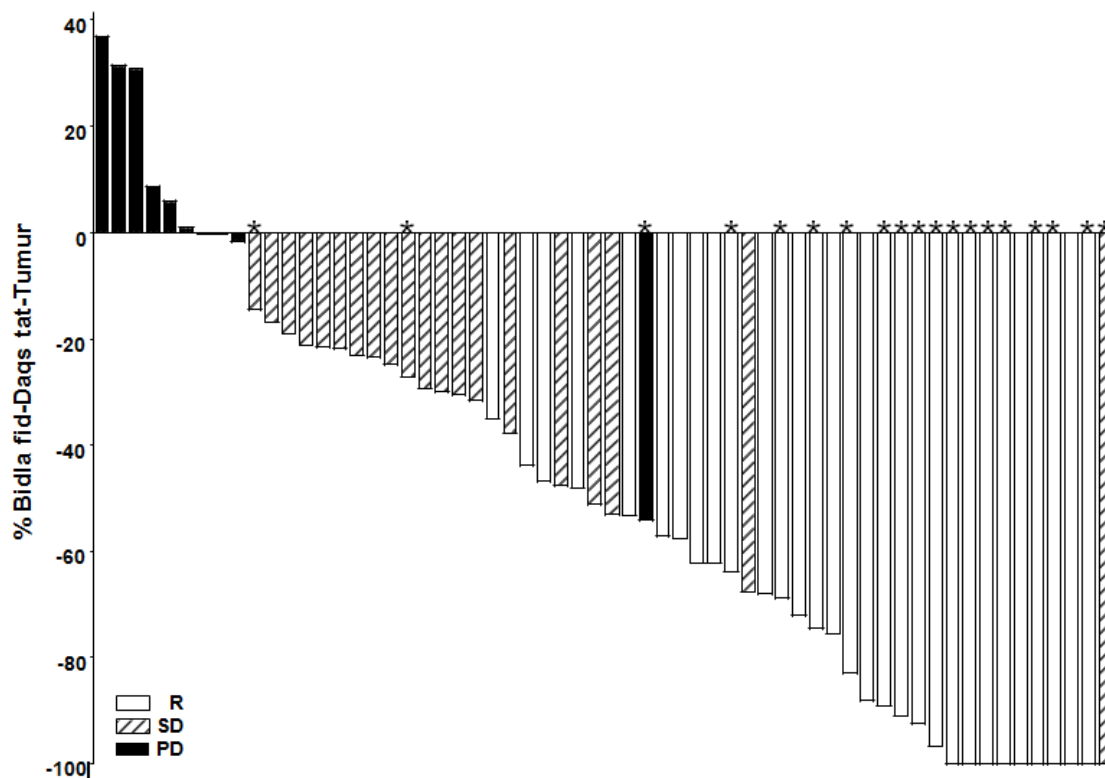
Kif muri fil-*waterfall plots* fil-figuri 1 u 2, li juru t-tnaqqis massimu fid-daqs tal-leżjoni(jiet) immirata/i għal kull pazjent, il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ koorti kellhom tnaqqis tat-tumur kif evalwat mill-IRF.

Figura 1 Koorti ta' BCC Metastatika f'SHH4476g



Nota: Id-daqs tat-tumur huwa bbażat fuq it-total tal-itwal dimensjonijiet tal-leżjonijiet immirati. PD = marda progressiva, SD = marda stabbli, PR = rispons parzjali. 3 pazjenti kellhom l-aħjar bidla perċentwali fid-daqs tat-tumur ta' 0; dawn huma rrappreżentati minn strixxi pożittivi minimi fil-figura. Erba' pazjenti kienu esklużi mill-figura: 3 pazjenti b'marda stabbli kienu evalwati skont il-leżjonijiet mhux fil-mira biss u pazjent wieħed ma setax jiġi evalwat.

Figura 2 Koorti ta' BCC Avanzata Lokalment f'SHH4476g



Nota: Id-daqs tat-tumur huwa bbażat fuq it-total tal-itwal dimensjonijiet tal-leżjonijiet immirati. PD = marda progressiva, SD = marda stabbli, R = rispons, * = fejqan komplut tal-ulċerazzjoni(jiet). Valutazzjoni tar-rispons kienet ibbażata fuq punt finali (endpoint) kompost iddefinit kif imsemmi hawn fuq. Erba' pazjenti ma kellhomx kejl tal-leżjoni u ma kinux inklużi fil-plot.

Żmien sa tnaqqis massimu tat-tumur

Fost il-pazjenti li laħqu tnaqqis tat-tumur, iż-żmien medjan sa tnaqqis massimu tat-tumur seħħ fi żmien 5.6 u 5.5 xhur għall-pazjenti b'laBCC u b'mBCC rispettivament, ibbażat fuq evalwazzjoni minn IRF. Skont il-valutazzjoni mill-investigatur, iż-żmien medjan sa tnaqqis massimu tat-tumur seħħ fi żmien 6.7 u 5.5 xhur għal pazjenti b'laBCC u b'mBCC rispettivament.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fi studju dettaljat dwar QTc f'60 individwu f'saħħtu, ma kien hemm l-ebda effett ikkawżat minn dozi terapewtiċi ta' Erivedge fuq l-intervall QTc.

Riżultati tal-istudju ta' wara l-approvazzjoni

Twettqet prova klinika ta' fażi II wara l-approvazzjoni, *open-label*, mhux komparattiva, b'aktar minn ċentru wiehed (MO25616) fuq 1232 pazjent b'BCC avanzata, li minnhom 1215-il pazjent b'laBCC (n = 1119) jew mBCC (n = 96) setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja u s-sigurtà. LaBCC kienet iddefinita bħala leżjonijiet fil-ġilda li ma kinux adattati għall-kirurġija (ma setgħux jiġu operati, jew li għalihom kirurġija kienet twassal għal deformità sostanzjali) u li għalihom radjuterapija ma rnexxietx jew kienet kontraindikata. BCC metastatika kienet iddefinita bħala metastasi fil-bogħod ikkonfermata istoloġikament. Qabel dħul fl-istudju, id-dijanżi ta' BCC kienet ikkonfermata permezz tal-istoloġija. Il-pazjenti kienu ttrattati b'dożaġġ orali kuljum ta' Erivedge 150 mg.

L-eż-żmien medjana għall-pazjenti kollha kienet ta' 72 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (57%); 8% kellhom mBCC waqt li 92% kellhom laBCC. Għall-koorti metastatiku, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti, inklużi kirurġija (91%), radjuterapija (62%) u terapija sistemika (16%). Għall-koorti b'avanz lokali, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom terapija preċedenti, inklużi kirurġija (85%), radjuterapija (28%) u terapija sistemika (7%). It-tul medjan tat-trattament għall-pazjenti kollha kien ta' 8.6 xhur (firxa 0 sa 44.1).

Fost il-pazjenti fil-popolazzjoni li setgħet tiġi evalwata għall-effikaċja, bil-marda li setgħet titkejjel u li kienet ikkonfermata istoloġikament, 68.5% u 36.9% irrispondew għat-trattament fil-koorti ta' laBCC u mBCC, rispettivament, permezz ta' RECIST v1.1. Mill-pazjenti li kellhom rispons ikkonfermat (parzjali jew komplut), it-tul medjan tar-Rispons kien ta' 23.0 xahar (CI ta' 95%: 20.4, 26.7) fil-koorti ta' laBCC u 13.9 xhur (CI ta' 95%: 9.2, NE) fil-koorti ta' mBCC. Rispons komplut inkiseb f'4.8% tal-pazjenti fil-koorti ta' mBCC u fi 33.4% fil-koorti ta' laBCC. Rispons parzjali nkiseb fi 32.1% tal-pazjenti fil-koorti ta' mBCC u f'35.1% fil-koorti ta' laBCC.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Erivedge f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'karċinoma taċ-ċelluli bażi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Erivedge huwa kompost permeabbli ħafna b'solubilità baxxa fl-ilma (BCS Klassi 2). Il-bijodisponibilità assoluta medja (CV %) ta' doża waħda ta' Erivedge hija ta' 31.8 (14.5) %. L-assorbiment huwa saturabbli kif muri min-nuqqas ta' żieda proporzjonali mad-doża fl-esponiment wara doża waħda ta' 270 mg u 540 mg ta' Erivedge. Taħt kondizzjonijiet klinikament rilevanti (stat fiss), il-PK ta' vismodegib mhix affettwata mill-ikel. Għalhekk, Erivedge jista' jittjiehed mingħajr kunsiderazzjoni ta' ikliet.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni għal vismodegib huwa baxx, u jvarja minn 16.4 sa 26.6 L. Irbit *in vitro* ta' vismodegib mal-proteini fil-plażma umana huwa għoli (97%) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Vismodegib jintrabat kemm ma' albumin kif ukoll ma' glikoproteina alpha-1-acid (AAG - *alpha-1-acid glycoprotein*) fis-serum uman. Irbit *in vitro* ma' AAG huwa saturabbli f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Irbit *ex vivo* mal-proteini fil-plażma f'pazjenti umani huwa > 99%. Il-konċentrazzjonijiet ta' vismodegib huma korrelatati sew mal-livelli ta' AAG, u juru

varjazzjonijiet paralleli ta' AAG u vismodegib totali matul iż-żmien u livelli konsistentement baxxi ta' vismodegib mhux marbut.

Bijotrasformazzjoni

Vismodegib jiġi eliminat bil-mod permezz ta' kombinazzjoni ta' metabolizmu u ta' tneħħija tas-sustanza mediċinali oriġinali. Vismodegib huwa predominanti fil-plażma, b'konċentrazzjonijiet li jirrapprezentaw aktar minn 98% tal-konċentrazzjonijiet totali fiċ-ċirkolazzjoni (inkluż metaboliti assoċjati). Rotot metabolici ta' vismodegib fil-bnedmin jinkludu ossidazzjoni, glukuronidazzjoni, u qsim mhux komuni taċ-ċirku ta' pyridine. CYP2C9 jidher li jikkontribwixxi parzjalment għall-metabolizmu ta' vismodegib *in vivo*.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali ta' doża radjutikkettata, vismodegib jiġi assorbit u eliminat bil-mod permezz ta' kombinazzjoni ta' metabolizmu u ta' tneħħija tas-sustanza mediċinali oriġinali, li l-maġġoranza tagħha tiġi rkuprata fl-ippurgar (82% tad-doża mogħtija), b'4.4% tad-doża mogħtija rkuprata fl-awrina. Vismodegib u prodotti metabolici assoċjati jiġu eliminati primarjament permezz tar-rotta epatika. Wara dożaġġ kontinwu ta' darba kuljum, il-farmakokinetika ta' vismodegib tidher li mhix lineari minhabba assorbiment saturabbli u rbit mal-proteini saturabbli. Wara doża orali waħda, vismodegib ikollu *half-life* terminali ta' madwar 12-il gurnata. Il-*half-life* evidenti ta' vismodegib fi stat fiss hija stmata li hija ta' 4 ijiem b'dożaġġ kontinwu ta' kuljum. Wara dożaġġ kontinwu ta' kuljum, ikun hemm akkumulazzjoni ta' 3 darbiet il-konċentrazzjonijiet totali ta' vismodegib fil-plażma.

Vismodegib jinibixxi UGT2B7 *in vitro* u ma jistax jiġi eskluż li l-inibizzjoni tista' sseħħ *in vivo* fl-imsaren.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Hemm *data* limitata f'persuni akbar fl-età. Fi provi klinici dwar aBCC, madwar 40% tal-pazjenti kellhom età ġerjatrika (≥ 65 sena). Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tissugġerixxi li l-età ma kellhiex impatt klinikament sinifikanti fuq il-konċentrazzjoni fi stat fiss ta' vismodegib.

Sess

Ibbażat fuq analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* kkombinata minn 121 raġel u 104 nisa, is-sess ma deherx li jaffettwa l-farmakokinetika ta' vismodegib.

Razza

Hemm *data* limitata minn pazjenti mhux Kawkasi. Peress li l-ghadd ta' individwi li ma kinux Kawkasi kien biss $< 3\%$ tal-popolazzjoni totali (6 Suwed, 219 Kawkasi), ir-razza ma kinitx evalwata bħala kovarjabbli fl-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Indeboliment tal-kliwi

Tneħħija renali ta' vismodegib mogħti mill-ħalq hija baxxa. Għalhekk, indeboliment renali ħafif u moderat mhux probabbli li jkollu effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vismodegib. Ibbażat fuq analizi PK tal-popolazzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (CrCl skont l-indici tal-BSA 50 sa 80 mL/min, n=58) u moderat (CrCl skont l-indici tal-BSA 30 sa 50 mL/min, n=16), indeboliment ħafif u moderat tal-funzjoni renali ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vismodegib (ara sezzjoni 4.2). Hemm disponibbli *data* limitata ħafna f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Indeboliment tal-fwied

Ir-rotot ewlenin ta' eliminazzjoni ta' vismodegib jinvolve metabolizmu epatiku u sekrezzjoni biljari/intestinali. Fi studju kliniku f'pazjenti b'indeboliment epatiku (grad ta' indeboliment ibbażat fuq il-livelli tal-AST u tal-bilirubina totali tal-individwu) wara doži multipli ta' vismodegib, ġie muri li f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (kriterji NCI-ODWG, n=8), moderat (kriterji NCI-ODWG,

n=6), u sever (kriterji NCI-ODWG, n=3), il-profil farmakokinetiku ta' vismodegib kien komparabbli ma' dak ta' individwi b'funzjoni epatika normali (n=9) (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm data farmakokinetika insuffiċjenti dwar pazjenti pedjatriċi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' Erivedge kien evalwat fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb.

Effett tossiku minn doži ripetuti

B'mod ġenerali, it-tollerabilità ta' Erivedge fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u l-klieb kienet limitata minn manifestazzjonijiet mhux speċifiċi ta' effett tossiku inkluż tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem u l-konsum tal-ikel. Sejbiet addizzjonali f'esponimenti klinikament rilevanti jinkludu bidliet fl-ippurgar; kontrazzjonijiet jew roġha fil-muskoli skeletali; alopeċja, nefha, iperkeratosi follikulari, u infjammazzjoni fil-qiegħ tas-saqajn; u żieda fil-kolesterol LDL u HDL. Tnaqqis fl-ematokrit jew fl-ġhadd tal-plejtlits kien osservat f'xi klieb f'esponimenti klinikament rilevanti; madankollu, ma kienx hemm evidenza ta' effett primarju fuq il-mudullun f'annimali affettwati.

Karċinoġenicità

Twettqu studji dwar il-karċinoġenicità fil-ġrieden u l-firien. Gie identifikat potenzjal karċinoġeniku fil-firien biss u kien limitat għal tumuri beninni tal-follikolu tax-xagħar, inklużi pilomatrikomi u keratoakantomi rispettivament $f \geq 0.1$ darbiet u ≥ 0.6 darbiet l-AUC(0-24 siegħa) fi stat fiss tad-doża rakkomandata fil-bniedem. Ma gie identifikat l-ebda tumor malinn f'xi speċi ttestjata. Tumuri beninni tal-follikolu tax-xagħar ma kinux irrappurtati fi studji kliniċi b'Erivedge, u r-rilevanza ta' din is-sejba għall-bnedmin mhix ċerta.

Mutaġenicità

Ma kienx hemm evidenza ta' effett tossiku fuq il-ġeni f'analizi *in vitro* (mutaġenesi reversiva tal-batterji [Ames] u analizi ta' anormalitajiet fil-kromożomi tal-limfoċiti umani) jew fl-analizi *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien.

Fertilità

Fl-istudju dedikat ta' 26 ġimġha dwar l-effett ta' vismodegib fuq il-fertilità fil-far, kienu osservati żidiet sinifikanti fil-piżijiet assoluti ta' *seminal vesicles* u tnaqqis fil-piżijiet assoluti tal-prostata. Barra dan, il-proporzjon tal-piż tal-organi għall-piż terminali tal-ġisem żdied b'mod sinifikanti għall-*epididymis*, *cauda epididymis*, testikoli u *seminal vesicles*. Fl-istess studju ma kien hemm l-ebda sejba istopatoloġika fl-organi riproduttivi maskili u l-ebda effett fuq il-punti finali tal-fertilità maskili, inkluż il-perċentwali ta' sperma li tiċċaqlaq, osservati b'100 mg/kg/jum fl-aħħar tad-dożaġġ jew fil-faži ta' rkupru (li tikkorrispondu għal 1.3 darbiet l-AUC0-24siegħa fi stat fiss bid-doża rakkomandata fil-bniedem). Barra dan, fl-istudji ġenerali dwar l-effett tossiku ta' vismodegib sa 26 ġimġha f'firien u klieb maturi sesswalment, ma kien osservat l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi maskili. Iż-żieda fin-numru ta' ċelluli ġerminali li qed jiddeġeneraw u ipospermija fi klieb sesswalment immaturi osservati b' ≥ 50 mg/kg/jum fl-istudju ġenerali ta' 4 ġimġha dwar l-effett tossiku ma kellhiex relazzjoni determinata għal vismodegib.

Fl-istudju dedikat ta' 26 ġimġha dwar l-effett ta' vismodegib fuq il-fertilità fil-far, l-effetti marbuta ma' vismodegib fuq l-organi riproduttivi femminili kienu osservati b'100 mg/kg/jum immedjatament wara l-waqfien tat-trattament, u kienu jinkludu tnaqqis fl-impjantazzjoni, żieda fil-perċentwali ta' telf qabel l-impjantazzjoni, u numru mnaqqas ta' ommijiet b'embrijuni vijabbli. Sejbiet simili ma kinux osservati wara perjodu ta' rkupru ta' 16-il ġimġha. Ma kinux osservati bidliet istopatoloġiċi korrelattivi. L-esponiment fil-firien nisa b'100 mg/kg jikkorrispondu għal 1.2 darbiet l-AUC0-24siegħa fi stat fiss bid-doża rakkomandata fil-bniedem. Barra dan, fl-istudju ta' 26 ġimġha dwar l-effett tossiku ġenerali ta' vismodegib, kien osservat tnaqqis fin-numru ta' *corpora lutea* b'100 mg/kg/jum; l-effett ma reġax lura għan-normal sal-aħħar ta' perjodu ta' rkupru ta' 8 ġimġha.

Teratogenicità

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju-fetu li fih firien tqal ingħataw vismodegib kuljum matul l-organogenesi, vismodegib għadda mill-plaċenta u kien tossiku ħafna għall-embriju.

Malformazzjonijiet, inkluż anomaliji tal-kranju u tal-wiċċ, perineum miftuħ, u swaba' nieqsa u/jew imwahnin flimkien, kienu osservati fil-feti ta' ommijiet b'dożi li jikkorrispondu għal 20% tal-esponiment tipiku fi stat fiss fil-pazjenti, u b'dożi oghla kienet osservata inċidenza ta' mewt tal-embriju ta' 100%.

Żvilupp wara t-twelid

Ma sarux studji dedikati biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' vismodegib li jaffettwa l-iżvilupp ta' wara t-twelid. Madankollu, difetti mhux riversibbli fi snien li qed jikbru u għeluq prematur tas-saff tal-epifisi femorali, osservati fi studji dwar l-effett tossiku fuq il-firien b'esponimenti klinikament rilevanti, jirrappreżentaw riskji għall-iżvilupp ta' wara t-twelid.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Sodium lauril sulfate

Povidone (K29/32)

Sodium starch glycolate (Tip A)

Talc

Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Iron oxide iswed (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

Titanium dioxide (E171)

Gelatina

Linka għall-istampar

Shellac glaze

Iron oxide iswed (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-HDPE b'għatu bil-kamin li ma jinfetax mit-tfal li fih 28 kapsula iebsa. L-għatu tal-flixkun huwa magħmul minn polypropylene. Il-kisja tal-għatu hija kartuna ratba miksija bix-xama' u inforrata b'fojl tal-aluminju.

Kull pakkett fih flixkun wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Fl-aħħar tat-trattament kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża għandu jintrema immedjatament mill-pazjent skont kif jitolbu l-ligijiet lokali (pereżempju billi l-kapsuli jittieħdu lura lill-ispiżjar jew lit-tabib, jekk applikabbli).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/848/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Lulju 2013
Data tal-aħħar tiġdid: 01 July 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel jitqiegħed fis-suq f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH - *Marketing Authorisation Holder*) għandu jiftiehem dwar dan li ġej mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali:

- Il-parti nazzjonali tad-DHPC
- Il-metodoloġija biex tingabar informazzjoni dwar l-użu ta' Erivedge u l-konformità mal-programm ta' farmakovigilanza tat-tqala u l-effettività tiegħu
- Id-disinn u l-kontenut tal-materjal għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa u għall-pazjent

L-MAH għandu jiddistribwixxi ittra ta' Komunikazzjoni Diretta mal-Professjonisti tal-Kura tas-Saħha meta l-prodott jitqiegħed fis-suq, u din għandha tinkludi dan li ġej:

- Il-kliem ewlieni kif miftiehem mar-Rapporteur
- Htiġijiet nazzjonali speċifiċi kif miftiehem mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali dwar:
 - Distribuzzjoni tal-prodott
 - Miżuri biex jiġi żgurat li l-azzjonijiet xierqa kollha jkunu saru qabel Erivedge jiġi preskritt u mogħti lill-pazjent

L-MAH għandu kontinwament jiżgura li t-tobba kollha li huma mistennija li jippreskrivu Erivedge huma pprovduti b'dan li ġej:

Informazzjoni tal-prodott

Kartuna ta' tfakkir għall-professjonisti tal-kura tas-saħha

Materjal edukattiv għall-pazjent jiġifieri Fuljett

Linji Gwida dwar l-Għoti ta' Pariri lill-Pazjenti

Il-kartuna ta' tfakkir għall-professjonisti tal-kura tas-saħha għandu jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin

- Obbligi tal-professjonist tal-kura tas-saħha rigward il-preskrizzjoni ta' Erivedge
 - Il-htieġa li jipprovdi tagħrif u pariri komprensivi lill-pazjenti
 - Li jiżgura li l-pazjenti huma kapaċi jseguw r-rekwiżiti għall-użu sigur ta' Erivedge
 - Il-htieġa li jipprovdi lill-pazjenti l-materjal edukattiv għall-pazjent
- Informazzjoni għan-nisa li jistgħu joħorgu tqal
 - Il-htieġa ta' testijiet tat-tqala kull xahar anke jekk il-pazjenta jkollha amenorreja
 - Il-htieġa ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwata matul it-trattament u għal 24 xahar wara t-trattament b'Erivedge
 - Biex ma jsirx treddigh matul it-trattament u għal 24 xahar wara t-trattament b'Erivedge
- Informazzjoni għall-irġiel
 - Il-htieġa li jużaw condoms meta jkollhom sess ma' siehba matul it-trattament u għal xahrejn wara t-trattament b'Erivedge
 - Biex ma jagħtux semen matul it-trattament u għal xahrejn wara l-aħħar doża
- Il-htieġa li jgħidu lill-pazjenti biex jirrappurtaw minnufih lill-professjonist tal-kura tas-saħha li qed jittratta jekk ikun hemm suspett ta' tqala f'pazjenta, jew f'siehba ta' pazjent raġel
 - Il-professjonist tal-kura tas-saħha għandu jevalwa l-istat tat-tqala, jagħti parir lill-pazjenta dwar ir-riskju teratoġeniku u jirreferi lill-pazjenta għand tabib speċjalizzat għall-għoti ta' pariri
 - Il-professjonist tal-kura tas-saħha għandu jirrapporta kwalunkwe tqala kkonfermata lill-MAH
- Ifakkru lill-pazjenti biex meta jispiċċa t-trattament jirritornaw kapsuli li ma jkunux intużaw (ir-rimi ser jiddependi mil-liġijiet lokali)
- Ifakkru lill-pazjenti biex ma jagħtux demm matul it-trattament u għal 24 xahar wara l-aħħar doża

Linji Gwida dwar l-Ghoti ta' Pariri lill-Pazjenti

- Il-Linji Gwida dwar l-Ghoti ta' Pariri lill-Pazjenti jistgħu jintużaw bħala gwida għat-tobba biex jinformaw u jedukaw lill-pazjenti dwar ir-riskji teratoġeniċi ta' Erivedge

Il-materjal edukattiv għall-pazjent jigifieri Fuljett għal Erivedge għandu jkun fih l-elementi ewlenin li ġejjin

- Informazzjoni għall-pazjenti dwar ir-riskji ta' teratoġeniċità assoċjati ma' Erivedge u l-htieġa li jiġi evitat esponiment tal-fetu
- Il-htieġa ta' kontraċezzjoni adegwata u d-definizzjoni ta' kontraċezzjoni adegwata
- Arrangamenti speċifiċi applikabbli nazzjonalment jew oħrajn biex tingħata preskrizzjoni ta' Erivedge
- Biex Erivedge ma jingħatax lil xi persuna oħra
- Informazzjoni dwar ir-rimi ta' prodott mediċinali mhux mixtieq
- Il-htieġa biex il-kapsuli ta' Erivedge jinżammu fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal
- Li l-pazjent m'għandux jagħti demm waqt it-trattament u għal 24 xahar wara l-aħħar doża
- Li l-pazjenta m'għandhiex tredda' waqt it-trattament u għal 24 xahar wara l-aħħar doża tagħha
- Li l-pazjent għandu jgħid lill-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar kwalunkwe avveniment avvers
- Informazzjoni għal nisa li jistgħu joħorġu tqal
 - Deskrizzjoni tal-programm għall-prevenzjoni tat-tqala
 - Il-htieġa ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwata waqt it-trattament u għal 24 xahar wara t-trattament b'Erivedge
 - Test tat-tqala fi żmien massimu ta' 7 ijiem qabel jinbeda t-trattament, u testijiet tat-tqala kull xahar issorveljati minn professjonist tal-kura tas-saħħa waqt it-trattament
 - Il-htieġa li Erivedge jitwaqqaf immedjatament hekk kif ikun hemm suspett ta' tqala
 - Il-htieġa li l-pazjenta tirrapporta suspett ta' tqala immedjatament lill-professjonist tal-kura tas-saħħa li qed jittratta
- Informazzjoni għall-irġiel
 - Il-htieġa li jużaw condoms (anki jekk ir-raġel kellu vażektomija) jekk is-sieħba sesswali tagħhom tkun tqila jew mara li tista' toħroġ tqila waqt it-trattament u għal xahrejn wara t-trattament b'Erivedge
 - Li jgħarrfu minnufih lill-professjonist tal-kura tas-saħħa li qed jittratta jekk is-sieħba tagħhom toħroġ tqila
 - Biex ma jagħtux semen waqt it-trattament u għal xahrejn wara l-aħħar doża

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erivedge 150 mg kapsuli ibsin
vismodegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' vismodegib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tfarrakx, tiftaħx u tomghodx il-kapsula
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Riskju ta' difetti severi tat-twelid
Tużax jekk inti tqila jew qed tredda'
Għandek issegwi l-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kapsuli mhux użati għandhom jittiehdu lura fl-aħħar tat-trattament

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/848/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSEKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

erivedge

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Erivedge 150 mg kapsuli ibsin
vismodegib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' vismodegib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Tfarrakx, tiftaħx u tomghodx il-kapsula
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Riskju ta' difetti severi tat-twelid
Tużax jekk inti tqila jew qed tredda'
Ghandek issegwi l-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kapsuli mhux użati għandhom jittiehdu lura fl-aħħar tat-trattament

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/13/848/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Erivedge 150 mg kapsuli ibsin vismodegib

Erivedge jista' jikkawża difetti severi tat-twelid. Jista' jwassal għall-mewt ta' tarbija qabel ma titwieled jew ftit wara li titwieled. M'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina. Għandek issegwi l-pariri dwar il-kontraċezzjoni deskritti f'dan il-fuljett.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Erivedge u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Erivedge
3. Kif għandek tiehu Erivedge
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Erivedge
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Erivedge u għalxiex jintuża

X'inhu Erivedge

Erivedge huwa medicina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva vismodegib.

Għalxiex jintuża Erivedge

Erivedge jintuża biex jittratta adulti b'tip ta' kanċer tal-ġilda msejjah karċinoma avanzata taċ-ċellula bażi. Jintuża meta l-kanċer:

- ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (imsejjah karċinoma "metastatika" taċ-ċelluli bażi)
- ikun infirex lejn żoni fil-viċin (imsejjah karċinoma "avanzata lokalment" taċ-ċelluli bażi) u t-tabib tiegħek jiddeċiedi li t-trattament b'kirurgija jew radjazzjoni mhuwiex xieraq

Kif jahdem Erivedge

Karċinoma taċ-ċellula bażi tiżviluppa meta d-DNA fiċ-ċelluli tal-ġilda normali ssirilha l-ħsara u l-ġisem ma jkunx jista' jsewwi l-ħsara. Din il-ħsara tista' tibdel il-mod kif jahdmu ċerti proteini f'dawn iċ-ċelluli u ċ-ċelluli bil-ħsara jsiru kanċerużi u jibdew jikbru u jiddividu. Erivedge huwa medicina kontra l-kanċer li jahdem billi jikkontrolla wahda mill-proteini prinċipali involuti f'karċinoma taċ-ċellula bażi. Dan jista' jnaqqas jew iwaqqaf it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer, jew jista' joqtolhom. B'riżultat ta' dan, il-kanċer tal-ġilda tiegħek jista' jiċkien.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Erivedge

Aqra l-istruzzjonijiet speċifiċi mogħtija lilek mit-tabib tiegħek, b'mod partikolari dwar l-effetti ta' Erivedge fuq trabi li għadhom ma twildux.

Aqra b'attenzjoni u segwi l-istruzzjonijiet tal-fuljett għall-pazjent mogħtija lilek mit-tabib tiegħek.

Tihux Erivedge:

- jekk inti **allergiku** għal vismodegib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti **tqila**, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija matul il-kors tat-trattament jew matul l-24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina. Dan għax Erivedge jista' jagħmel ħsara jew jikkawża l-mewt tat-tarbija li għadha ma twelditx tiegħek.
- jekk qed **tredda** jew qed tippjana li tredda matul il-kors tat-trattament jew matul l-24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina. Dan għax mhux magħruf jekk Erivedge jistax jgħaddi fil-ħalib tiegħek u jikkawża ħsara lit-tarbija tiegħek.
- jekk inti tista' toħroġ tqila iżda ma tistax jew ma tixtieqx issegwi l-miżuri meħtieġa għall-prevenzjoni tat-tqala li huma elenkati fil-**Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge**.
- jekk qed tiehu wkoll St John's wort (*Hypericum perforatum*) – medicina mill-ħxejjex użata għad-depressjoni (ara "Mediċini oħra u Erivedge").

Aktar informazzjoni dwar il-kwistjonijiet imsemmija hawn fuq tinsab fis-sezzjonijiet "Tqala", "Treddigh" u "Fertilità" u "Kontraċezzjoni - għall-irġiel u n-nisa".

Tihux din il-medicina jekk xi waħda minn ta' hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Erivedge.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Erivedge jekk għandek mistoqsijiet dwar l-informazzjoni f'din is-sezzjoni:

- M'għandekx tagħti demm waqt it-trattament u għal 24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina.
- Jekk inti raġel, m'għandekx tagħti semen waqt it-trattament u għal xahrejn wara l-aħħar doża.
- Ġew irrappurtati reazzjonijiet serji fil-ġilda b'rabta mat-trattament b'Erivedge. Ieqaf uża Erivedge u fittex għajnuna medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi deskritti fis-sezzjoni 4.
- Qatt m'għandek tagħti din il-medicina lil haddiehor. Għandek tiehu lura kapsuli mhux użati fl-aħħar tat-trattament tiegħek. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar fejn għandek tirritorna l-kapsuli.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Erivedge fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena mhux rakkomandat. Dan għax mhux magħruf jekk huwiex sigur jew effettiv f'persuni f'dan il-grupp ta' età. Erivedge jista' jwaqqaf l-għadam milli jkompli jikber u jwassal għal bidu prematur tal-pubertà (qabel l-età ta' 8 snin fil-bniet jew l-età ta' 9 snin fis-subien). Dan jista' jsehh anki wara li jitwaqqaf Erivedge. Problemi bi snien u għadam li qed jikbru kienu osservati fi studji fuq l-animali b'din il-medicina.

Mediċini oħra u Erivedge

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi wkoll mediċini mingħajr riċetta, vitamini u mediċini mill-ħxejjex.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Erivedge, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Erivedge jista' jaffettwa wkoll kif jaħdmu xi mediċini oħrajn.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- rifampicin – użat għall-infezzjonijiet ikkawżati minn batterji
- carbamazepine, phenytoin – użati għall-epilessija
- ezetimibe u statins, bħal atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – użati għall-kolesterol għoli
- bosentan, glibenclamide, repaglinide, valsartan
- topotecan – użat għal ċerti tipi ta' kanċer
- sulfasalazine – użat għal ċerti disturbi infjammatorji, u b'mod speċjali
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*) – mediċina mill-ħxejjex użata għad-depressjoni, peress li m'għandekx tużaha fl-istess waqt ma' Erivedge

Tqala

Tihux Erivedge jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija matul il-kors tat-trattament jew matul l-24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-mediċina.

Għandek twaqqaf it-trattament u tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk: ma jkollokx jew taħseb li qbiżt mestrwazzjoni, jew ikollok fsada mestrwali mhux tas-soltu, jew tissuspetta li inti tqila. Jekk toħroġ tqila waqt it-trattament b'Erivedge, għandek twaqqaf it-trattament u tgħarraf lit-tabib tiegħek minnufih.

Erivedge jista' jikkawża difetti severi tat-twelid. Jista' wkoll iwassal għall-mewt tat-tarbija qabel titwieled. Istruzzjonijiet speċifiċi (il-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge), mogħtija lilek mit-tabib tiegħek fihom informazzjoni speċjalment dwar l-effetti ta' Erivedge fuq trabi mhux imwiela.

Treddigh

M'għandekx tredda' matul it-trattament tiegħek u għal 24 xahar wara l-aħħar doża ta' din il-mediċina. Mhux magħruf jekk Erivedge jistax jgħaddi fil-ħalib tas-sider tiegħek u jikkawża ħsara lit-tarbija tiegħek.

Fertilità

Erivedge jista' jaffettwa l-hila tal-mara li jkollha t-tfal. Xi nisa li jiehdu Erivedge waqfitilhom il-mestrwazzjoni tagħhom. Jekk dan jigril lilek, mhux magħruf jekk il-mestrwazzjonijiet tiegħek jerġgħux lura. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq li jkollok it-tfal fil-futur.

Kontraċezzjoni – għall-irġiel u n-nisa

Għal nisa li jiehdu Erivedge

Qabel tibda t-trattament, staqsi lit-tabib tiegħek jekk tistax toħroġ tqila. Anki jekk il-mestrwazzjonijiet tiegħek waqfu, huwa essenzjali li ssaqsi lit-tabib tiegħek jekk hemmx xi riskju li tista' toħroġ tqila.

Jekk tista' toħroġ tqila:

- għandek tiehu prekawzjonijiet biex ma toħroġx tqila waqt li qed tiehu Erivedge
- uża 2 metodi ta' kontraċezzjoni, metodu wiehed effettiv ħafna u metodu wiehed ta' barriera (jekk jogħġbok ara l-eżempji hawn taħt)
- għandek tkompli l-kontraċezzjoni għal 24 xahar wara l-aħħar doża ta' din il-mediċina – għax Erivedge jista' jibqa' fil-ġisem tiegħek sa 24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek

Metodu ta' kontraċezzjoni rakkomandata: Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar żewġ metodi ta' kontraċezzjoni għalik.

Uża metodu wiehed effettiv ħafna, bħal:

- injezzjoni kontraċettiva depot
- apparat ġewwa l-utru ("il-kojl" jew IUD - *intra-uterine device*)
- sterilizzazzjoni permezz ta' kirurġija

Għandek tuża wkoll metodu ta' barriera, bħal:

- kondom (bi spermicida, jekk disponibbli)
- dijaframma (bi spermicida, jekk disponibbli)

It-tabib tiegħek se jkun ċert li jittestjak għat-tqala:

- fi żmien massimu ta' 7 ijiem qabel tibda t-trattament – biex ikun żgur li inti ma tkunx diġà tqila
- kull xahar waqt it-trattament

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek immedjatement matul il-kors tat-trattament jew matul l-24 xahar wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina jekk:

- għal xi raġuni taħseb li l-kontraċezzjoni tiegħek ma kinitx effettiva
- il-mestrwazzjonijiet tiegħek jieqfu
- tieqaf tuża kontraċezzjoni
- tehtieg li tbiddel il-kontraċezzjoni

Għal irġiel li jiehdu Erivedge

Erivedge jista' jgħaddi fis-semen. Dejjem għandek tuża kondom (bi spermicida, jekk disponibbli) anki wara vażektomija, meta tagħmel sess ma' siehba. Aghmel dan waqt it-trattament u għal xahrejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina.

M'għandekx tagħti semen waqt it-trattament u għal xahrejn wara l-aħħar doża tiegħek ta' din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Erivedge x'aktarx li ma jkollux effett fuq il-hila tiegħek li ssuq, tuża għodda jew thaddem magni. Kellem lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert.

Erivedge fih lactose u sodium

Erivedge fih tip ta' zokkor imsejjah lactose. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Erivedge

Dejjem għandek tiehu Erivedge skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta tiehu din il-medicina

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda kuljum.

- Ibla' l-kapsula shiha ma' xarba ilma.
- Tfarrakx, tiftaħx u tomgħodx il-kapsula, biex jiġi evitat esponiment mhux intenzjonat għall-kontenut tal-kapsula.
- Erivedge jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr ikel.

Jekk tiehu Erivedge aktar milli suppost

Jekk tiehu Erivedge aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tiehu Erivedge

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu, iżda kompli bid-doża skedata li jmiss.

Jekk tieqaf tiehu Erivedge

Tiqafx tiehu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek għax dan jista' jagħmel it-trattament tiegħek inqas effettiv.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, Erivedge jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Erivedge jista' jikkawża difetti severi tat-twelid. Jista' jwassal ukoll għall-mewt ta' tarbija qabel ma titwieled jew fit wara li titwieled. M'għandekx tohroġ tqila waqt li qed tiehu din il-medicina (ara sezzjoni 2 "Tihux Erivedge" u "Tqala", "Treddigh" u "Fertilità").

Effetti sekondarji oħra huma ppreżentati skont is-severità u l-frekwenza

Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jsir sever, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- telf tal-mestrwazzjonijiet ta' kull xahar f'nisa ta' età li jistgħu joħorġu tqal
- telf ta' aptit u telf ta' piż
- thossok ghajjen/a
- spażmu fil-muskoli
- dijarea
- telf ta' xagħar (alopecja)
- raxx
- bidla fit-togħma jew telf komplut tat-togħma
- stitikezza
- rimettar jew thoss li trid tirremetti (tqalligh)
- stonku mdardar jew indigestjoni
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh (b'mod ġenerali) jew uġiġh f'dirgħajk, riġlejk
- ħakk

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- uġiġh f'sidrek, dahrek jew ġenbejk
- nuqqas ta' enerġija jew dgħufija (astenja)
- telf ta' ilma mill-ġisem (deidratazzjoni)
- uġiġh fil-muskoli, fit-tendons, fil-ligamenti, fl-għadam
- uġiġh ta' stonku
- telf tat-togħma
- tkabbir ta' xagħar mhux normali
- telf tax-xagħar tal-ġhajnejn (madarosi)
- tibdil fit-testijiet tad-demem, li jinkludu valuri miżjuda fit-testijiet tal-fwied jew valuri miżjuda fil-creatine phosphokinase (proteina li fil-biċċa l-kbira tiġi mill-muskoli)

Frekwenza mhux magħrufa

- L-għadam jieqaf jikber (fużjoni prematura tal-epifisi)
- Pubertà prematura (pubertà prekoċi)
- Ħsara fil-fwied
- Reazzjonijiet serji fil-ġilda:
 - makuli ħomor qishom bersall jew irqajja' tondi, hafna drabi bi nfafet ċentrali fuq it-tronk, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-ġhajnejn. Ir-reazzjonijiet fil-ġilda hafna drabi jkunu ppreċeduti minn deni u sintomi simili għal dawk tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika)
 - raxx mifruż, deni, u tkabbir tal-glandoli tal-limfa (sindrome DRESS jew sindrome ta' sensibilità eċċessiva għall-medicina)

- raxx mifruq aħmar u bil-qxur b'boċċi taħt il-ġilda u nfafet flimkien ma' deni fil-bidu tat-trattament (pustulożi eżantematuża ġeneralizzata akuta)

Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Erivedge

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.
- Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku.
- Fl-aħħar tat-trattament tiegħek għandek tirritorna kwalunkwe kapsuli mhux użati. Dan jipprevjeni użu hażin u jgħin biex jipprotegi l-ambjent. Kellew lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek dwar fejn għandek tirritorna l-medicina.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Erivedge

- Is-sustanza attiva hija vismodegib. Kull kapsula iebsa fiha 150 mg ta' vismodegib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Kontenut tal-kapsula: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, sodium lauryl sulfate, povidone (K29/32), sodium starch glycolate (Tip A), talc u magnesium stearate (ara sezzjoni 2 "Erivedge fih lactose u sodium")
 - Qoxra tal-kapsula: iron oxide aħmar (E172), iron oxide iswed (E172), titanium dioxide u ġelatina
 - Linka għall-istampar: shellac glaze u iron oxide iswed (E172)

Kif jidher Erivedge u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli għandhom qafas opak ta' lewn roża mmarkat b'"150 mg" u għatu griż immarkat b'"VISMO" b'linka sewda li tista' tittiekel. Dawn huma disponibbli fi flixken b'għatu bil-kamin li ma jinfetgħx mit-tfal li fihom 28 kapsula. Kull pakkett fih flixkun wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

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

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

Italia

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

Bħala parti mill-Programm għall-Prevenzjoni tat-Tqala ta' Erivedge, il-pazjenti kollha se jirċievu Fuljett għall-Pazjent.

Jekk jogħġbok irreferi għal dan id-dokument għal aktar informazzjoni.