

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erivedge 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda twarda kapsułka zawiera 150 mg wismodegibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 71,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Różowa, nieprzezroczysta część główna oznaczona "150 mg" i szara, nieprzezroczysta nakładka oznaczona czarnym napisem "VISMO". Wielkość kapsułki: „rozmiar 1” (wymiar 19,0 x 6,6 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Erivedge jest wskazany do stosowania u dorosłych, u których stwierdzono:

- objawowego raka podstawnokomórkowego z przerzutami
- miejscowo zaawansowanego raka podstawnokomórkowego niespełniającego kryteriów leczenia chirurgicznego lub radioterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Erivedge powinien być przepisywany wyłącznie przez lub pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza mającego doświadczenie w leczeniu choroby stanowiącej zatwierdzone wskazanie.

Dawkowanie

Zalecana dawka: jedna kapsułka 150 mg, przyjmowana raz na dobę.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien zostać poinstruowany by nie przyjmować pominiętej dawki, lecz by przyjąć kolejną dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza.

Okres leczenia

W badaniach klinicznych leczenie produktem Erivedge było kontynuowane aż do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Możliwe było przerwanie leczenia na okres do 4 tygodni, w zależności od indywidualnej tolerancji.

Należy regularnie oceniać korzyści płynące z dalszego leczenia, uwzględniając fakt, że optymalny czas leczenia różni się u poszczególnych pacjentów.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2) nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu. Spośród ogólnej liczby 138 pacjentów objętych 4 badaniami klinicznymi dotyczącymi zastosowania produktu Erivedge u chorych na zaawansowanego raka podstawonokomórkowego, w przybliżeniu 40% stanowili pacjenci w wieku ≥ 65 lat, nie stwierdzono zasadniczych różnic dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności stosowania produktu pomiędzy tą grupą pacjentów i pacjentami w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Nie oczekuje się, aby łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek wpływały na eliminację wismodegibu. W tej grupie pacjentów nie jest wymagana korekta dawki. Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ta populacja chorych wymaga starannego monitorowania w kierunku działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby w stopniu łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim określonym według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) (patrz punkt 5.2):

- łagodne: bilirubina całkowita (TB) $\leq$ GGN (górną granicę normy), aminotransferaza asparaginowa (AspAT) $>$ GGN lub GGN $<$ TB $\leq 1,5 \times$ GGN, AspAT dowolna wartość
- umiarkowane: $1,5 \times$ GGN $<$ TB $<$ $3 \times$ GGN, AspAT dowolna wartość
- ciężkie: $3 \times$ GGN $<$ TB $<$ $10 \times$ GGN, AspAT dowolna wartość

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Erivedge u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone.

Z powodu zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania (patrz punkty 4.4 i 5.3) tego produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Produkt Erivedge przeznaczony jest do podawania doustnego. Kapsułki muszą być połknięte w całości z wodą, wraz z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Kapsułek nie należy w żadnym przypadku otwierać, aby uniknąć niezamierzonej ekspozycji pacjentów i wykwalifikowanego personelu medycznego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety w ciąży lub kobiety karmiące piersią (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym nieprzestrzegające zaleceń Programu zapobiegania ciąży Erivedge (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe

Produkt Erivedge podawany kobiecie w ciąży może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe (patrz punkt 4.6). Inhibitory szlaku zwanego „Hedgehog pathway” (patrz punkt 5.1), do których należy wismodegib odznaczają się udowodnionym działaniem embriotoksycznym i (lub) teratogennym u wielu gatunków zwierząt i mogą spowodować poważne zniekształcenia, w tym wady twarzoczaszki, wady linii pośrodkowej ciała i wady kończyn (patrz

punkt 5.3). Produktu leczniczego Erivedge bezwzględnie nie wolno stosować u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

Kryteria definiujące kobietę w wieku rozrodczym (ang. WCBP)

Program zapobiegania ciąży Erivedge definiuje kobietę w wieku rozrodczym jako:

- dojrzałą seksualnie osobę płci żeńskiej, która
 - miesiączkowała w dowolnym czasie w ciągu ostatnich 12 miesięcy,
 - nie została poddana histerektomii lub obustronnemu usunięciu jajników, lub u której nie rozpoznano klinicznie potwierdzonej nieodwracalnej przedwczesnej niewydolności jajników
 - nie stwierdzono u niej genotypu XY, zespołu Turnera lub agenezji macicy
 - przestanie miesiączkować po zastosowaniu leczenia przeciwnowotworowego, w tym leczenia produktem Erivedge.

Porady

Kobiety w wieku rozrodczym

Erivedge jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie przestrzegają zaleceń Programu Zapobiegania Cięży Erivedge.

Kobieta w wieku rozrodczym musi być świadoma, że:

- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka,
- nie może przyjmować Erivedge, jeśli jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę,
- musi uzyskać negatywny wynik testu ciążowego przeprowadzonego przez wykwalifikowany personel medyczny, w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem Erivedge,
- w okresie prowadzenia leczenia musi co miesiąc uzyskiwać negatywny wynik testu ciążowego, nawet jeśli przestanie miesiączkować,
- nie może zajść w ciążę przyjmując produkt Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po zakończeniu terapii,
- musi być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej metody antykoncepcji,
- podczas okresu przyjmowania produktu Erivedge musi stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcyjne (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6), chyba, że zobowiąże się do powstrzymania od współżycia seksualnego (abstynencja),
- musi poinformować członka opiekującego się nią zespołu medycznego w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniżej przedstawionych zdarzeń w okresie leczenia lub podczas 24 miesięcy po jego zakończeniu:
 - pacjentka zajdzie w ciążę lub z dowolnego powodu podejrzewa, że może być w ciąży,
 - w przypadku niewystąpienia oczekiwanego krwawienia miesięcznego,
 - pacjentka przerwie stosowanie antykoncepcji i nie zobowiąże się do powstrzymania od współżycia seksualnego (abstynencji),
 - jeśli zajdzie potrzeba zmiany metody antykoncepcji podczas leczenia.
- nie może karmić piersią w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Mężczyźni

Wismodegib przenika do nasienia. W celu uniknięcia potencjalnej ekspozycji płodu podczas ciąży, mężczyzna musi być świadomy, że:

- Erivedge niesie za sobą ryzyko uszkodzenia nienarodzonego dziecka, jeżeli mężczyzna podejmuje współżycie bez odpowiednich zabezpieczeń z ciężarną kobietą,
- Zawsze musi stosować rekomendowaną antykoncepcję (patrz punkt „Antykoncepcja” poniżej oraz punkt 4.6).
- Jest zobowiązany poinformować lekarza prowadzącego w przypadku, gdy jego partnerka zajdzie w ciążę w czasie stosowania przez niego produktu Erivedge lub w okresie 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

Lekarz prowadzący

Obowiązkiem lekarza jest informowanie pacjentów/pacjentek, tak aby zrozumieli i zaakceptowali wszystkie warunki Programu zapobiegania ciąży Erivedge.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym

Pacjentki muszą stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji, włączając jedną metodę wysoce skuteczną oraz metodę barierową przez okres prowadzenia leczenia produktem Erivedge i 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Mężczyźni

Mężczyźni muszą zawsze stosować prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne), nawet jeżeli poddali się wcześniej zabiegowi wazektomii, podczas stosunków płciowych z partnerką, przez cały okres przyjmowania produktu Erivedge oraz przez okres 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkt 4.6).

Testy ciążowe

U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie nadzorowanego przez personel medyczny testu ciążowego, który przeprowadza członek zespołu prowadzącego leczenie, w okresie 7 dni przed włączeniem leczenia oraz co miesiąc podczas leczenia. Testy ciążowe powinny odznaczać się czułością wynoszącą co najmniej 25 mIU/ml zależnie od dostępności. U pacjentek, u których w czasie stosowania produktu Erivedge wystąpi brak krwawień miesięczkowych, należy kontynuować wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych, dopóki trwa terapia.

Ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku kobietom w wieku rozrodczym

Początkowe przepisanie i wydanie produktu Erivedge powinno mieć miejsce w okresie maksymalnie 7 dni od daty uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (dzień testu ciążowego = dzień 1). Przepisywanie produktu Erivedge powinno być ograniczone do 28 dni terapii, kontynuacja leczenia wymaga ponownego przepisania produktu.

Materiały edukacyjne

Podmiot odpowiedzialny, w celu udzielenia dodatkowego wsparcia personelowi medycznemu oraz pacjentkom/pacjentom w uniknięciu ekspozycji zarodków i płodów na produkt Erivedge, dostarczy materiały edukacyjne (Program zapobiegania ciąży Erivedge) podkreślające ryzyko związane ze stosowaniem produktu Erivedge.

Wpływ na rozwój dziecka po urodzeniu

U dzieci i młodzieży, u których stosowano produkt Erivedge zgłaszano przypadki przedwczesnego zamknięcia płytki nasadowej i przedwczesnego dojrzewania. Ze względu na długi okres półtrwania w fazie eliminacji zdarzenia te mogą wystąpić lub postępować po zakończeniu podawania leku. Wykazano, iż u zwierząt wismodegib wywołuje poważne nieodwracalne zmiany w rosnących zębach (degeneracja/martwica odontoblastów, tworzenie wypełnionych płynem torbieli w miazdzie zębowej, skostnienie kanału korzenia zęba i krwawienie) oraz zamknięcie nasadowych płytek wzrostowych. Wspomniane wyniki dotyczące przedwczesnego zamknięcia płytki nasadowej wskazują na potencjalne ryzyko niskiego wzrostu i deformacji zębów u niemowląt i dzieci (patrz punkt 5.3).

Krwiodawstwo

Pacjenci nie powinni oddawać krwi w okresie leczenia produktem Erivedge oraz przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Dawstwo nasienia

Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas terapii produktem Erivedge oraz 2 miesiące po jej zakończeniu.

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP (np. ryfampicyna, karbamazepina lub fenytoina), ponieważ nie można wykluczyć zmniejszenia stężenia leku w osoczu oraz zmniejszania skuteczności wismodegibu (patrz także punkt 4.5).

Ciężkie skórne działania niepożądane

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu opisywano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (SJS/TEN), reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP), które mogą stanowić zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8). Leczenia wismodegibem nie wolno rozpoczynać ponownie, jeśli po jego podaniu wystąpi którakolwiek z powyższych reakcji.

Substancje pomocnicze

Kapsułki Erivedge zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ równocześnie stosowanych produktów leczniczych na wismodegib

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych (PK) między wismodegibem a substancjami podwyższającymi wartość pH. Wyniki badania klinicznego wskazują zmniejszenie stężenia niezwiązanego wismodegibu o 33% po 7 dniach równoczesnego stosowania 20 mg rabeprazolu (inhibitor pompy protonowej), podawanego 2 godziny przed przyjęciem wismodegibu. Nie oczekuje się istotności klinicznej powyższej interakcji.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a inhibitorami CYP450. Wyniki badania klinicznego wykazały zwiększenie stężenia niezwiązanego wismodegibu o 57% po 7 dniach równoczesnego stosowania 400 mg flukonazolu (umiarkowany inhibitor CYP2C9) na dobę. Niemniej jednak, nie oczekuje się istotności klinicznej powyższej interakcji. Itrakonazol (silny inhibitor CYP3A4) stosowany w dawce 200 mg na dobę nie wpłynął na AUC_{0-24h} wismodegibu po 7 dniach równoczesnego stosowania obu produktów u zdrowych ochotników.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a inhibitorami P-gp. Wyniki badania klinicznego wskazują na brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a itrakonazolem (silny inhibitor glikoproteiny P) u zdrowych ochotników.

Jeśli wismodegib jest stosowany jednocześnie z substancjami indukującymi CYP (ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina, dziurawiec) ekspozycja na wismodegib może ulec zmniejszeniu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wpływ wismodegibu na równocześnie stosowane produkty lecznicze

Steroidy antykoncepcyjne

Wyniki badań interakcji lek-lek przeprowadzone z udziałem pacjentów chorych na raka wykazały, że ekspozycja układowa etynyloestradiolu i noretyndronu nie zmienia się podczas jednoczesnego stosowania z wismodegibem. Niemniej jednak, powyższe badanie trwało jedynie 7 dni i nie można wykluczyć, że wismodegib stosowany przez dłuższy czas jest induktorem enzymów metabolizujących

sterydy antykoncepcyjne. Indukcja może prowadzić do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji na sterydy antykoncepcyjne, a zatem do zmniejszenia skuteczności antykoncepcji.

Wpływ na specyficzne enzymy i białka transportujące

Badania *in vitro* wskazują, że wismodegib może potencjalnie wykazywać działanie hamujące białko oporności raka piersi (breast cancer resistance protein – BCRP). Dane z interakcji *in vivo* nie są dostępne. Nie można wykluczyć, że wismodegib może powodować zwiększenie stężenia produktów leczniczych takich jak rozuwastatyna, topotekan i sulfasalazyna transportowanych przez to białko. Jednoczesne podanie powinno być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności, może być konieczne dostosowanie dawki.

Nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między wismodegibem a substratami CYP450. *In vitro*, CYP2C8 był najwrażliwszą na hamujące działanie wismodegibu izoformą CYP. Jednakże, wyniki badania dotyczącego interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z nowotworem wykazały, iż ogólnoustrojowa ekspozycja na rozyglitazon (substrat CYP2C8) nie podlega modyfikacji w przypadku jednoczesnego podania z wismodegibem. Dlatego można wykluczyć inhibicję enzymów CYP przez wismodegib *in vivo*.

In vitro wismodegib jest inhibitorem OATP1B1. Nie można wykluczyć, że wismodegib może zwiększać ekspozycję na substraty OATP1B1, na przykład bozentan, ezetymib, glibenklamid, repaglinid, walsartan i statyny. Zachowania ostrożności wymaga szczególnie jednoczesne stosowanie wismodegibu z jakąkolwiek statyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu istniejącego ryzyka obumarcia zarodka lub płodu oraz ryzyka wystąpienia ciężkich wad rozwojowych spowodowanych przez wismodegib, kobiety przyjmujące produkt Erivedge nie mogą być w ciąży lub zachodzić w ciążę w okresie leczenia oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Produkt leczniczy Erivedge jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nieprzestrzegających wymagań Programu zapobiegania ciąży Erivedge.

W przypadku zajścia w ciążę lub braku krwawienia miesięcznego

W przypadku zajścia w ciążę, niewystąpienia krwawienia miesięcznego lub spowodowanych dowolnymi przyczynami podejrzeń pacjentki, iż może być w ciąży, pacjentka musi natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.

Trwały brak miesiączki w czasie terapii produktem Erivedge powinien być traktowany jako ciąża, aż do czasu oceny medycznej i potwierdzenia rozpoznania.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobieta w wieku rozrodczym musi być zdolna do przestrzegania zasad skutecznej metody antykoncepcji. Musi ona stosować dwie rekomendowane metody antykoncepcji, w tym jedną metodę wysoce skuteczną oraz metodę barierową przez okres trwania leczenia Erivedge i 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Kobieta w wieku rozrodczym, u której występują nieregularne krwawienia miesięczne lub wystąpił brak miesiączki, musi przestrzegać wszystkich zasad skutecznej antykoncepcji.

Mężczyźni

Wismodegib przenika do nasienia. W celu uniknięcia potencjalnej ekspozycji płodu podczas ciąży, mężczyzna musi zawsze stosować prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne), nawet jeśli wcześniej poddał się zabiegowi wazektomii, podczas stosunków płciowych z partnerką, przez cały okres przyjmowania produktu Erivedge oraz przez okres 2 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Poniżej przedstawiono rekomendowane formy wysoce skutecznych metod:

- Zastrzyki hormonalne w postaci depot,
- Podwiązanie jajowodów,
- Wazektomia,
- Wkładka wewnątrzmaciczna (ang. intrauterine device - IUD).

Poniżej przedstawiono rekomendowane formy barierowych metod antykoncepcji:

- Dowolna prezerwatywa dla mężczyzn (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne),
- Metoda barierowa stosowana dopochwowo (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępne).

Ciąża

Produkt Erivedge może spowodować obumarcie zarodka lub płodu lub poważne wady rozwojowe w przypadku podania ciężarnej kobiecie (patrz punkt 4.4). Wykazano, iż inhibitory szlaku zwanego „hedgehog pathway” (patrz punkt 5.1), do których należy wismodegib, charakteryzują się embriotoksycznym i (lub) teratogennym działaniem u wielu gatunków zwierząt oraz mogą spowodować ciężkie zniekształcenia, włączając nieprawidłowości budowy twarzoczaszki, wady linii pośrodkowej ciała i wady kończyn (patrz punkt 5.3). W przypadku ciąży pacjentki leczonej produktem Erivedge należy natychmiast przerwać terapię.

Karmienie piersią

Ilość wismodegibu wydzielanego w mleku kobiecym nie jest znana. Z powodu potencjalnego ryzyka wywołania ciężkich wad rozwojowych, kobiety nie mogą karmić piersią przez okres przyjmowania Erivedge oraz przez okres 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Płodność

Leczenie produktem Erivedge może mieć niekorzystny wpływ na płodność kobiet (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy powyższy efekt jest przemijający. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z udziałem kobiet w wieku rozrodczym obserwowano występowanie braku miesiączki (amenorrhea) (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem terapii produktem Erivedge należy omówić z kobietami w wieku rozrodczym możliwe strategie zachowania płodności.

Niekorzystny wpływ na płodność mężczyzn nie jest prawdopodobny (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Erivedge nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane leku (ADR) występujące u $\geq 30\%$ pacjentów obejmowały: skurcze mięśni (74,6%), łysienie (65,9%), zaburzenia smaku (58,7%), zmniejszenie masy ciała (50,0%), zmęczenie (47,1%), nudności (34,8%) i biegunka (33,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane (ADR) przedstawione są w Tabeli 1 poniżej według klasyfikacji dotyczącej układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania.

Częstości zdefiniowane są zgodnie z poniższym schematem:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane przedstawione są w kolejności zmniejszającego się nasilenia zmian.

Bezpieczeństwo stosowania produktu Erivedge zostało ocenione w badaniach klinicznych z udziałem 138 chorych na zaawansowanego raka podstawonokomórkowego (ang. advanced basal cell carcinoma — aBCC), zarówno w stadium rozsiewu (mBCC), jak i miejscowo zaawansowanego (laBCC). W czterech badaniach klinicznych fazy I II, prowadzonych metodą otwartej próby, pacjenci otrzymali przynajmniej jedną dawkę monoterapii Erivedge wynoszącą ≥ 150 mg. Dawki > 150 mg nie prowadziły do zwiększenia stężenia w osoczu w prowadzonych badaniach klinicznych, pacjenci przyjmujący dawki > 150 mg zostali ujęci w przedstawianej analizie. Ponadto, bezpieczeństwo stosowania było oceniane w badaniu porejestacyjnym, do którego włączono 1215 pacjentów z aBCC, u których możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania leku i którzy byli leczeni dawką 150 mg. Zasadniczo zaobserwowany profil bezpieczeństwa był spójny zarówno w przypadkach raka podstawonokomórkowego z przerzutami, jak i w przypadkach miejscowo zaawansowanego BCC, a także porównawczo we wszystkich badaniach, co przedstawiono poniżej.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem Erivedge

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo częste	Częste	Częstość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne			przedwczesne dojrzewanie *****
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	odwodnienie	
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenia smaku brak smaku	zmniejszone odczuwanie smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka zaparcia wymioty niestrawność	ból w nadbrzuszu ból brzucha	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**	uszkodzenie wątroby indukowane lekiem*****
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łysienie świąd wysypka	utrata rzęs (brwi) nieprawidłowy wzrost włosów	zespół Stevensa-Johnsona (SJS)/toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) i ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)*****

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	skurcze mięśni ból stawów ból kończyn	bóle pleców ból w klatce piersiowej pochodzenia mięśniowo-szkieletowego ból mięśni ból bocznej części tułowia ból mięśniowo-szkieletowy wzrost aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi****	przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej****
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	brak miesiączki (amenorrhea)*		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmniejszenie masy ciała uczucie zmęczenia ból	osłabienie	
Wszystkie zgłoszenia oparte są na raportach działań niepożądanych wszystkich stopni z wykorzystaniem klasyfikacji National Cancer Institute — Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 chyba, że podano inaczej. * Wśród 138 pacjentów z zaawansowanym BCC było 10 kobiet w wieku rozrodczym. W tej grupie brak miesiączki obserwowano u 3 pacjentek (30%). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. ** w tym: nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. *** Obserwowany w badaniu porejestracyjnym z udziałem 1215 pacjentów, u których możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa stosowania leku. **** Indywidualne przypadki były zgłaszane u pacjentów z rdzeniakiem podczas stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.4) ***** Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano przypadki uszkodzenia wątroby indukowanego lekiem. ***** Po wprowadzeniu produktu do obrotu raportowano przypadki zdarzeń SCAR (w tym SJS/TEN, DRESS oraz AGEF).			

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Erivedge był stosowany w dawkach 3,6 razy większych, niż rekomendowana dawka 150 mg dziennie. W powyższych badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększenia stężenia wismodegibu w osoczu lub toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XJ01.

Mechanizm działania

Wismodegib jest dostępnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem szlaku Hedgehog (ang. Hedgehog pathway). Przekazywanie sygnałów szlakiem Hedgehog poprzez białko SMO (ang. Smoothed transmembrane protein) prowadzi do aktywacji i lokalizacji w jądrze komórkowym czynników transkrypcyjnych GLI (Glioma-Associated Oncogene) oraz indukcji docelowych genów szlaku Hedgehog. Wiele z tych genów odgrywa rolę w proliferacji, przeżyciu oraz różnicowaniu komórek. Wismodegib wiąże się z białkiem SMO i hamuje jego funkcję, tym samym prowadząc do zablokowania transdukcji sygnału przekazywanego szlakiem Hedgehog.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Główne badanie kliniczne ERIVANCE BCC (SHH4476g) było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem z jedną grupą i dwiema kohortami. Przerzutowy BCC był zdefiniowany jako BCC, który rozprzestrzenił się poza skórę do innych narządów ciała, włączając węzły chłonne, płuca, kości i (lub) narządy wewnętrzne. Pacjenci z miejscowo zaawansowanym BCC cechowali się zmianami skórnymi, które nie mogły być operowane (nieoperacyjne, liczne nawracające zmiany, w przypadku których uzyskanie wyleczenia poprzez resekcję uważano za mało prawdopodobne lub w przypadku których zabieg chirurgiczny skutkowałby znaczącą deformacją lub chorobowością) i w przypadku których radioterapia była nieskuteczna lub przeciwwskazana lub uznana za niewłaściwą metodę leczenia. Przed włączeniem do badania rozpoznanie BCC potwierdzano badaniem histologicznym. Pacjenci z zespołem Gorlina, u których stwierdzono przynajmniej jedną zmianę o charakterze aBCC i którzy spełniali kryteria włączenia, mogli być zakwalifikowani do udziału w badaniu. Pacjenci przyjmowali doustnie produkt Erivedge w dawce 150 mg/dobę.

Mediana wieku populacji ujętej w ocenie skuteczności wynosiła 62 lata (46% stanowili pacjenci w wieku przynajmniej 65 lat), 61% stanowili mężczyźni, 100% uczestników było rasy białej. W przypadku kohorty pacjentów z rozpoznaniem przerzutów BCC, 97% pacjentów poddanych zostało wcześniej leczeniu obejmującemu zabieg chirurgiczny (97%), radioterapię (58%) oraz leczenie ogólnoustrojowe (30%). W przypadku kohorty chorych na miejscowo zaawansowanego raka laBCC (n = 63), 94% pacjentów poddanych zostało wcześniej leczeniu, włączając zabieg chirurgiczny (89%), radioterapię (27%) oraz leczenie ogólnoustrojowe/miejscowe (11%). Mediana okresu leczenia wynosiła 12,9 miesięcy (zakres 0,7 do 47,8 miesięcy).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniany przez niezależny panel ekspertów (ang. independent review facility — IRF), zgodnie z informacjami przedstawionymi skrótowo w tabeli 2. Obiektywną odpowiedź zdefiniowano jako całkowitą lub częściową odpowiedź stwierdzoną na podstawie dwóch kolejnych ocen przeprowadzonych w odstępie przynajmniej 4 tygodni. W kohorcie mBCC, odpowiedź guza oceniano zgodnie z rekomendacjami Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), wersja 1.0. W kohorcie laBCC odpowiedź guza oceniano na podstawie wizualnej oceny zewnętrznej części guza i owrzodzenia, badań obrazowych guza (we właściwych przypadkach) oraz biopsji guza. Pacjenta w kohorcie laBCC uznawano za odpowiadającego na leczenie, jeśli spełnione było przynajmniej jedno z poniższych kryteriów i u pacjenta nie stwierdzono progresji: (1) $\geq 30\%$ redukcja rozmiaru zmiany docelowej [suma najdłuższych wymiarów (SLD)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniach radiograficznych; (2) $\geq 30\%$ redukcja rozmiaru zmiany docelowej [suma najdłuższych wymiarów (SLD)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi pomiarów zewnętrznie widocznego wymiaru zmian docelowych; (3) całkowite ustąpienie owrzodzenia we wszystkich zmianach docelowych. Najważniejsze dane przedstawiono w Tabeli 2:

Tabela 2 Skuteczność produktu Erivedge wykazana w badaniu SHH4476g (IRF 21 miesięcy i ocena badaczy 39 miesięcy obserwacji po włączeniu do badania ostatniego pacjenta): ocena skuteczności*[†]

	oszacowane przez IRF		oszacowane przez badacza	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Pacjenci odpowiadający 95% CI [przedział ufności] dla wszystkich odpowiedzi	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%)
Całkowita odpowiedź	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Częściowa odpowiedź	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabilizacja choroby	20	22	14	15
Progresja choroby [‡]	1	8	2	6
Mediana czasu odpowiedzi (miesiące) (95% CI)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Mediana czasu wolnego od progresji (miesiące) (95% CI)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Mediana OS (miesiące) (95% CI)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE, NE)
1-roczone przeżycie (95% CI)			78,7% (64,7; 92,7)	93,2% (86,8; 99,6)

NE = niemożliwe do oszacowania

* Populację pacjentów ujętych w ocenie skuteczności zdefiniowano jako wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali dowolną dawkę produktu Erivedge i u których ocena archiwalnej tkanki lub wyjściowej biopsji przez niezależnego patologa potwierdzała rozpoznanie BCC.

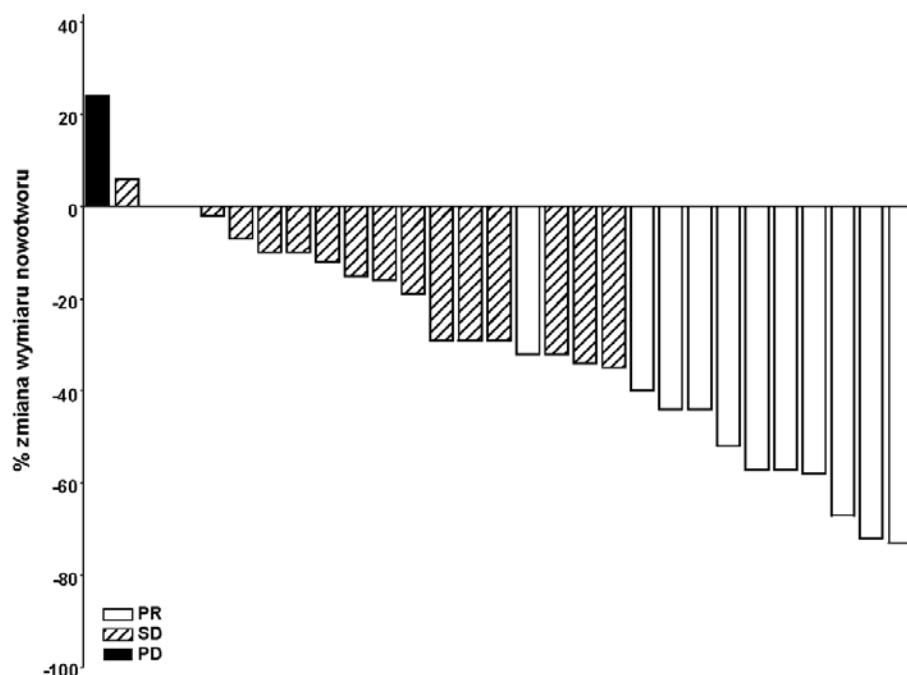
[†] Niemożliwe do oceny/brakujące dane dotyczyły 1 pacjenta mBCC i 4 pacjentów laBCC.

[‡] Progresję w kohorcie laBCC zdefiniowano jako spełnienie któregokolwiek z poniższych kryteriów: (1) $\geq 20\%$ zwiększenie sumy największych wymiarów (SLD) w porównaniu z najmniejszymi uzyskanymi w zmianie docelowej (w badaniu radiograficznym lub podczas oceny widocznej zmiany), (2) nowe owrzodzenie wśród zmian docelowych utrzymujące się przez okres przynajmniej 2 tygodni bez dowodów wskazujących na gojenie, (3) nowe zmiany wykryte w badaniu radiograficznym lub fizykalnym, (4) progresja zmian innych niż docelowe zgodnie z kryteriami RECIST.

** 54% pacjentów laBCC nie wykazywało dowodów histopatologicznych BCC w 24 tygodniu.

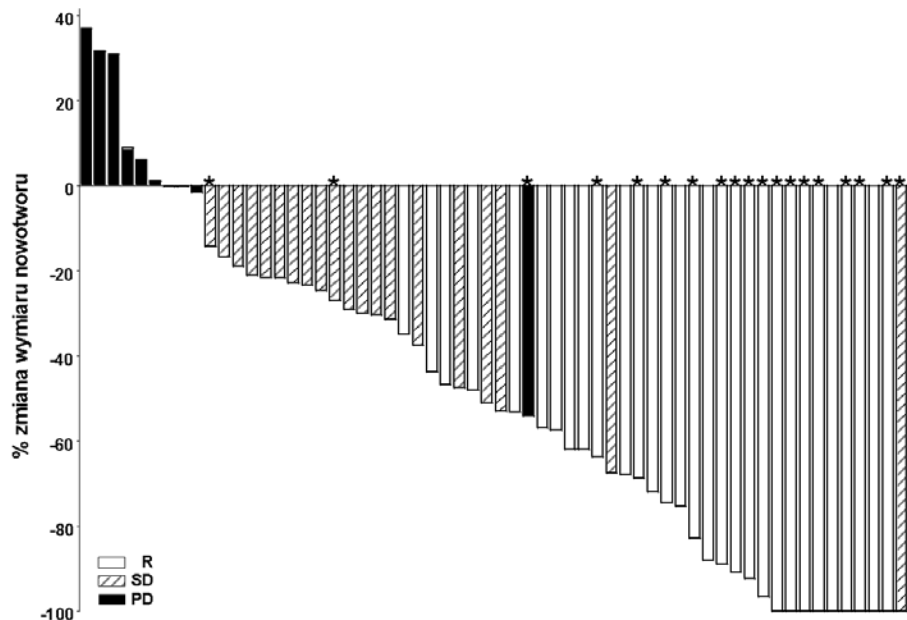
U większości pacjentów obu kohort ocena dokonana przez IRF potwierdziła zmniejszenie się rozmiarów zmian nowotworowych. Wyniki przedstawiono na rycinach 1 i 2 ukazujących maksymalną redukcję wymiarów zmiany/zmian docelowej u poszczególnych pacjentów.

Rycina 1 Kohorta przerzutowej formy BCC w badaniu SHH4476g



Uwaga: wymiar zmiany nowotworowej zdefiniowany został jako suma największych wymiarów zmian docelowych. PD = progresja choroby, SD = stabilizacja choroby, PR = częściowa odpowiedź. U 3 pacjentów najlepsza uzyskana procentowo wyrażona zmiana wynosiła 0; wyniki reprezentowane są na rycinie przez minimalne dodatnie słupki. Dane czterech pacjentów zostały wyłączone z ryciny: 3 pacjentów ze stabilizacją choroby, u których oceniono wyłącznie zmiany inne niż docelowe oraz 1 pacjent z odpowiedzią niemożliwą do oceny.

Rycina 2 Kohorta miejscowo zaawansowanej formy BCC w badaniu SHH4476g



Uwaga: wymiar zmiany nowotworowej zdefiniowany został jako suma największych wymiarów zmian docelowych. PD = progresja choroby, SD = stabilizacja choroby R □ odpowiedź, * = całkowite ustąpienie owrzodzenia/owrzodzeń. Ocenę odpowiedzi przeprowadzano na składowym/złożonym punkcie końcowym zdefiniowanym jak powyżej. U czterech pacjentów nie dokonano pomiarów zmian i ich dane nie są ujęte na rycinie.

Czas do wystąpienia maksymalnego zmniejszenia nowotworu

Wśród pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie guza, mediany czasu do maksymalnego zmniejszenia guza wynosiły odpowiednio 5,6 i 5,5 miesięcy dla pacjentów z kohorty laBCC i mBCC według oceny IRF. Według oceny badacza, mediany czasu do maksymalnego zmniejszenia guza wynosiły 6,7 i 5,5 miesięcy dla pacjentów (odpowiednio) laBCC i mBCC.

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

W dedykowanym badaniu dotyczącym odcinka QT obejmującym 60 zdrowych osób nie stwierdzono wpływu terapeutycznych dawek produktu Erivedge na odstęp QT.

Wyniki badania porejestracyjnego

Przeprowadzono otwarte, nieporównawcze, wieloośrodkowe, porejestracyjne badanie kliniczne II fazy (MO25616) z udziałem 1232 pacjentów z zaawansowanym BCC. U 1215 pacjentów możliwe było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wismodegibu (laBCC - 1119 pacjentów oraz mBCC – 96 pacjentów). LaBCC definiowano jako obecność zmian skórnych niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego (zmiany nieoperacyjne lub zmiany, których leczenie chirurgiczne spowodowałoby znaczne zniekształcenie), w przypadku których radioterapia była nieskuteczna lub przeciwwskazana. BCC z przerzutami definiowano jako obecność odległych przerzutów potwierdzonych w badaniu histologicznym. Przed włączeniem do badania rozpoznanie BCC zostało potwierdzone histologicznie. Pacjenci byli leczeni doustnymi dawkami produktu leczniczego Erivedge podawanymi codziennie w wysokości 150 mg. Mediana wieku wszystkich pacjentów wyniosła 72 lata. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (57%); u 8% pacjentów występował mBCC, a u 92% - laBCC. W kohorcie pacjentów z rakiem z przerzutami większość pacjentów otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (91%), radioterapię (62%) i leczenie układowe (16%). W kohorcie pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym większość osób otrzymywała wcześniej leczenie, w tym leczenie chirurgiczne (85%), radioterapię (28%) i leczenie układowe (7%). Mediana czasu trwania leczenia u wszystkich pacjentów wyniosła 8,6 miesięcy (zakres 0 do 44,1). Wśród pacjentów z populacji, w której możliwa była ocena skuteczności leczenia, z chorobą mierzalną i potwierdzoną histologicznie, 68,5% i 36,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie odpowiednio w grupie laBCC i mBCC, na podstawie kryteriów RECIST w. 1.1. Spośród pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią (częściową lub całkowitą) mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 23,0 miesiące (95% CI: 20,4; 26,7) w grupie laBCC i 13,9 miesięcy (95% CI: 9,2; NE) w grupie mBCC. Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 4,8% pacjentów z grupy mBCC i 33,4% pacjentów z grupy laBCC. Odpowiedź częściową stwierdzono u 32,1% pacjentów z grupy mBCC i 35,1% pacjentów z grupy laBCC.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Erivedge we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem podstawnokomórkowym (patrz punkt 4.2 informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Erivedge jest wysoce przenikalnym związkiem o małej rozpuszczalności w wodzie (Biopharmaceutics Classification System — BCS, klasa 2). Średnia (CV %) bezwzględnej dostępności pojedynczej dawki Erivedge wynosi 31,8% (14,5). Proces wchłaniania podlega nasyceniu, o czym świadczy brak proporcjonalnego do wzrostu dawki zwiększenia ekspozycji po podaniu pojedynczej dawki 270 mg i 540 mg produktu Erivedge. W warunkach istotnych klinicznie (stan stacjonarny), PK wismodegibu nie jest zależne od pokarmu. W związku z powyższym produkt Erivedge może być przyjmowany bez względu na porę posiłków.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wismodegibu jest mała, w zakresie od 16,4 do 26,6 l. W klinicznie istotnych stężeniach, w warunkach *in vitro*, wismodegib wiąże się z białkami osocza w dużym stopniu (97%). Wismodegib wiąże się zarówno z albuminami ludzkiej surowicy, jak i z kwaśną α 1-glikoproteina (alpha-1-acid glycoprotein — AAG). Wiązanie z AAG w warunkach *in vitro* podlega nasyceniu w

klinicznie istotnych stężeniach. Wiązanie z białkami osocza w warunkach *ex vivo* u ludzi wynosi > 99%. Stężenie wismodegibu pozostaje w silnej korelacji ze stężeniami AAG, wykazując równoległe wahania stężenia AAG i całkowitego stężenia wismodegibu w czasie oraz niezmiennie małe stężenie niezwiązanej formy wismodegibu.

Metabolizm

Wismodegib podlega powolnej eliminacji w drodze metabolizmu i wydalania cząsteczki niezmienionej. Wismodegib jest obecny głównie w osoczu, gdzie osiągnięte stężenie reprezentuje ponad 98% wszystkich stężeń (włączając pochodne metabolity) leku. Drogi metabolizmu wismodegibu u ludzi obejmują utlenienie, glukuronidację oraz rzadko wykorzystywane rozszczepienie pierścienia pirydynowego. CYP2C9 wydaje się częściowo uczestniczyć w metabolizmie wismodegibu *in vivo*.

Eliminacja

Po doustnym podaniu radioznakowanej dawki, wismodegib podlega absorpcji i powolnej eliminacji zarówno w drodze metabolizmu jak i wydalania cząsteczki niezmienionej, większość substancji wydalana jest z kałem (82% podanej dawki), zaś 4,4% podanej dawki wydane jest z moczem. Wismodegib i pochodne metabolity podlegają eliminacji głównie przez wątrobę. W warunkach kontynuowanego podawania raz na dobę farmakokinetyka wismodegibu wydaje się mieć charakterystykę nieliniową, ze względu na ulegające nasyceniu wchłanianie i łączenia z białkiem. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej końcowy okres półtrwania wismodegibu wynosi około 12 dni.

Pozorny okres półtrwania wismodegibu w stanie stacjonarnym w przypadku codziennego dawkowania szacowany jest na 4 dni. W czasie ciągłego codziennego podawania stwierdza się 3-krotną kumulację całkowitych stężeń w osoczu.

Wismodegib hamuje działanie UGT2B7 w warunkach *in vitro* i nie można wykluczyć, że inhibicja może zachodzić *in vivo* w jelicie.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane dotyczące starszych osób. W badaniach klinicznych aBCC, w przybliżeniu 40% pacjentów stanowiły osoby w wieku podeszłym (≥ 65 lat). Populacyjne analizy farmakokinetyczne sugerują, iż wiek nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie stacjonarne wismodegibu.

Płeć

Wyniki populacyjnej analizy farmakokinetycznej, uwzględniającej dane 121 mężczyzn i 104 kobiet wskazują na brak wpływu płci na farmakokinetykę wismodegibu.

Rasa

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów innej rasy niż biała. Ze względu na niewielką liczbę uczestników badania innej rasy niż biała (< 3% całej populacji, 6 uczestników rasy czarnej, 219 — białej), rasa nie była analizowana jako zmienna w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Zaburzenia czynności nerek

Doustnie podany wismodegib jest wydany przez nerki w niewielkim stopniu. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby łagodne lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek mogło wywierać istotny klinicznie wpływ na farmakokinetykę wismodegibu. W oparciu o populacyjną analizę farmakokinetyczną u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym (klirens kreatyniny z uwzględnieniem powierzchni ciała 50 do 80 ml/min, n=58) i umiarkowanym (klirens kreatyniny z uwzględnieniem powierzchni ciała 30 do 50 ml/min, n=16) stwierdzono, że łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę wismodegibu (patrz punkt 4.2). Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Główne drogi eliminacji wismodegibu obejmują metabolizm wątrobowy i wydalanie z żółcią/wydalanie jelitowe. W badaniu klinicznym wykazano, że u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stopień zaburzenia oceniany według wartości AspAT i bilirubiny całkowitej) w stopniu łagodnym (kryteria NCI-ODWG, n=8), umiarkowanym (kryteria NCI-ODWG, n=6) i ciężkim (kryteria NCI-ODWG, n=3) profil farmakokinetyczny wismodegibu po wielokrotnym podawaniu był porównywalny z profilem obserwowanym u osób z prawidłową czynnością wątroby (n=9) (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Brak wystarczających danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa produktu Erivedge poddany został ocenie u myszy, szczurów i psów.

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Zasadniczo, tolerancja Erivedge w badaniach oceniających toksyczność po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów była ograniczona przez niecharakterystyczne objawy toksyczności, w tym zmniejszenie przyboru masy ciała oraz ograniczone spożycie pożywienia. Dodatkowe stwierdzone objawy w przypadku klinicznie istotnej ekspozycji obejmowały zmiany stolca; skurcze lub drżenia mięśni szkieletowych; łysienie; obrzęki, rogowacenie przymieszkowe, stan zapalny poduszek łap; zwiększone stężenie cholesterolu LDL i HDL. U niektórych psów poddanych klinicznie istotnej ekspozycji zaobserwowano zmniejszenie hematokrytu lub liczby płytek krwi; jednakże nie znaleziono dowodów pierwotnego wpływu na szpik kostny u zwierząt, u których wystąpiły zmiany.

Rakotwórczość

Badania rakotwórczości przeprowadzono na myszach i szczurach. Możliwe działanie rakotwórcze stwierdzono tylko u szczurów i ograniczało się ono do łagodnych guzów mieszków włosowych, w tym nabłoniaka wapniejącego Malherbe'a i rogowiaka kolczystokomórkowego po dawkach stanowiących odpowiednio $\geq 0,1$ -krotność i $\geq 0,6$ -krotność AUC w stanie stacjonarnym (0-24 h) dawki zalecanej u ludzi. U żadnego z badanych gatunków nie stwierdzono guzów złośliwych. Łagodne guzy mieszków włosowych nie były zgłaszane w badaniach klinicznych produktu Erivedge, a znaczenie wspomnianych przypadków dla ludzi nie jest znane.

Mutagenność

Nie ma dowodów świadczących o genotoksyczności w testach *in vitro* (testy odwróconej mutagenazy bakteryjnej (ang. reverse bacterial mutagenesis [Ames]) i testy aberracji chromosomów ludzkich limfocytów (ang. human lymphocyte chromosome aberration assays) lub w teście *in vivo* mikrojądrowym szpiku kostnego szczura.

Płodność

W dedykowanym, 26-tygodniowym badaniu oceniającym wpływ wismodegibu na płodność u szczurów, zaobserwowano znaczne zwiększenie masy bezwzględnej pęcherzyków nasiennych i zmniejszenie masy bezwzględnej prostaty. Ponadto, stosunek masy narządu do masy ciała był istotnie zwiększony w przypadku najądrza, ogona najądrza, jąder i pęcherzyków nasiennych. W tym samym badaniu nie stwierdzono zmian histopatologicznych w męskich narządach rozrodczych i nie stwierdzono wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności samców łącznie z odsetkiem ruchomych plemników, obserwowanym pod koniec lub po okresie dawkowania 100 mg/kg/dobę (co odpowiada 1,3-krotnemu AUC_{0-24 h} w stanie stacjonarnym dla dawki zalecanej u ludzi). Dodatkowo, w badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, z dawkowaniem do 26 tygodni, u dojrzałych płciowo szczurów i psów, nie obserwowano wpływu na męskie narządy płciowe. Nie wiadomo, czy zachodzi związek między wismodegibem a zwiększoną liczbą gamet ulegających zwyrodnieniu oraz

hipospermią, obserwowaną w badaniu u niedojrzałych płciowo psów po zastosowaniu dawek ≥ 50 mg/kg/dobę w 4-tygodniowym badaniu toksyczności ogólnej.

W dedykowanym, 26-tygodniowym badaniu oceniającym wpływ wismodegibu na płodność u szczurów, obserwowano zmiany narządów płciowych u samic bezpośrednio po okresie dawkowania 100 mg/kg/dobę. Obserwowano zmniejszoną liczbę implantacji, zwiększoną liczbę strat przedimplantacyjnych, zmniejszenie liczby samic z żywymi zarodkami. Nie obserwowano podobnych zaburzeń po 16-tygodniowym okresie przerwy w dawkowaniu. Nie zaobserwowano powiązanych zmian w badaniu histopatologicznym. Ekspozycja a u samic szczurów po dawkowaniu 100 mg/kg/dobę odpowiada 1,2 krotnemu AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym dla dawki zalecanej u ludzi. Dodatkowo, w 26-tygodniowym badaniu dotyczącym ogólnej toksyczności wismodegibu, stwierdzano zmniejszenie liczby ciałek żółtych po zastosowaniu dawki 100 mg/kg/dobę, działanie to utrzymywało się po 8 tygodniach przerwy w dawkowaniu.

Teratogenność

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu, w którym ciężarnym szczurom w okresie organogenezy podawano codziennie dawkę wismodegibu, przenikał on łożysko i był w znaczącym stopniu toksyczny dla zarodka/płodu. U płodów szczurów płci żeńskiej otrzymujących dawki odpowiadające 20% typowej ekspozycji w stanie stacjonarnym u ludzi obserwowano zniekształcenia, w tym wady struktur twarzoczaszki, rozszczep krocza, oraz brak i (lub) zrost palców, w przypadku większych dawek obserwowano 100% umieralność zarodków.

Rozwój po urodzeniu

Nie przeprowadzono dedykowanych nieklinicznych badań poświęconych ocenie wpływu wismodegibu na rozwój po urodzeniu. Jednakże, nieodwracalne wady rosnących zębów oraz przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej w kości udowej, obserwowane w badaniach toksyczności u szczurów w przypadku klinicznie istotnych ekspozycji, stanowią przykłady ryzyka dla rozwoju po urodzeniu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Laurylosiarczan sodu
Powidon (K29/32)
Skrobi glikolan sodu (Typ A)
Talk
Stearynian magnezu

Osłonka kapsułki

Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Tusz

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka HDPE z zamknięciem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci, zawierająca 28 twardych kapsułek. Zakrętka butelki wykonana jest z polipropylenu. Wkładka zakrętki jest woskowaną płytką pokrytą folią aluminiową.

Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego po zakończeniu terapii muszą natychmiast zostać usunięte przez pacjenta zgodnie z obowiązującymi przepisami (jeżeli dotyczy, np. poprzez zwrot kapsułek farmaceutyce lub lekarzowi).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/848/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny (MAH) uzgodni z właściwymi władzami krajowymi:

- Narodową część DHPC
- Metodykę zbierania informacji na temat stosowania produktu Erivedge oraz zgodności z programem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczącym ciąży i jego skuteczności

- Format i zawartość materiałów przeznaczonych dla przedstawicieli opieki zdrowotnej i dla pacjentów

Podmiot odpowiedzialny, wraz z wprowadzeniem produktu do obrotu, rozpowszechni informację skierowaną do grupy osób wykonujących zawód medyczny (DHPC), która powinna zawierać:

- Podstawowy tekst uzgodniony przez głównego oceniającego (ang. Rapporteur)
- Narodowe wymagania specjalne uzgodnione z właściwymi władzami krajowymi w zakresie:
 - Dystrybucji produktu
 - Środków, służących zapewnieniu, że wszystkie odpowiednie działania zostały przeprowadzone przed przepisaniem i wydawaniem produktu Erivedge

Podmiot odpowiedzialny powinien nieustannie zapewniać, że wszyscy lekarze, którzy będą przepisywać produkt Erivedge otrzymają:

Informacje o produkcie

Kartę przypominającą dla pracowników opieki zdrowotnej

Materiały edukacyjne dla pacjenta w postaci Broszury

Wytyczne z poradami dla pacjenta

Karta przypominająca dla pracownika opieki zdrowotnej, powinna zawierać następujące główne elementy

- Obowiązki pracownika opieki zdrowotnej związane z przepisywaniem produktu leczniczego Erivedge
 - Konieczność zapewnienia kompleksowej porady pacjentom
 - Upewnienie się, że pacjenci są w stanie przestrzegać wymogów bezpiecznego stosowania produktu Erivedge
 - Konieczność zapewnienia pacjentom materiałów edukacyjnych dla pacjenta
- Informacje dla kobiet w wieku rozrodczym
 - Konieczność comiesięcznych testów ciążowych, nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje
 - Konieczność stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych podczas leczenia i przez 24 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Erivedge
 - Nie należy karmić piersią w czasie leczenia i przez 24 miesiące po zakończeniu leczenia Erivedge
- Informacje dla mężczyzn
 - Należy używać prezerwatyw podczas współżycia seksualnego z partnerką w trakcie leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Erivedge
 - Pacjent nie powinien być dawcą nasienia w trakcie leczenia oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki
- Obowiązek poinformowania pacjenta o konieczności natychmiastowego zgłoszenia lekarzowi prowadzącemu, jeśli istnieje podejrzenie ciąży u pacjentki lub partnerki pacjenta
 - Personel medyczny powinien ocenić stan ciąży, poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia wad wrodzonych i skierować pacjenta do lekarza specjalisty po poradę
 - Personel medyczny powinien zgłaszać potwierdzone ciążę do podmiotu odpowiedzialnego

- Przypomnienie pacjentowi, by zwrócił niewykorzystane kapsułki po zakończeniu leczenia (sposób usunięcia będzie zależał od lokalnych wymagań)
- Przypomnienie pacjentowi, by nie oddawał krwi w trakcie leczenia i przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki

Wytyczna z poradami dla pacjentów

- Wytyczne z poradami dla pacjentów mogą być zastosowane przez lekarzy w celu informacyjnym i edukacyjnym dotyczącym ryzyka wystąpienia wad rozwojowych związanym z produktem Erivedge

Materiały edukacyjne dla pacjenta w postaci Broszury dla produktu Erivedge powinny zawierać następujące główne elementy

- Informację dla pacjentów dotyczącą ryzyka wystąpienia wad rozwojowych związanego z produktem Erivedge i konieczności unikania ekspozycji płodu
- Konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji i definicję odpowiedniej antykoncepcji
- Narodowe lub inne mające zastosowanie specjalne regulacje dotyczące wydawania recepty produktu Erivedge
- Zakaz przekazywania produktu Erivedge innej osobie
- Informacje na temat usuwania niepotrzebnych leków
- Konieczność przechowywania kapsułek Erivedge w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci
- Pacjent nie powinien oddawać krwi w czasie leczenia i przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki
- Pacjentka nie powinna karmić piersią w trakcie leczenia i przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki
- Pacjent powinien poinformować pracownika opieki zdrowotnej o wszystkich działaniach niepożądanych
- Informacje dla kobiet w wieku rozrodczym
 - Opis programu zapobiegania ciąży
 - Konieczność stosowania odpowiednich metod antykoncepcyjnych podczas leczenia i przez 24 miesiące po zaprzestaniu leczenia Erivedge
 - Konieczność wykonania testu ciążowego w terminie maksymalnie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc w czasie leczenia wykonywanie testu ciążowego pod nadzorem lekarza
 - Konieczność przerywania stosowania produktu Erivedge natychmiast w przypadku podejrzenia ciąży
 - Konieczność niezwłocznego zgłoszenia przez pacjentkę podejrzenia ciąży do lekarza prowadzącego
- Informacje dla mężczyzn
 - O konieczności używania prezerwatyw (nawet jeśli mężczyzna przebył zabieg wazektomii), jeśli jego partnerka jest w ciąży lub jest kobietą w wieku rozrodczym, w czasie leczenia oraz przez 2 miesiące po zakończeniu leczenia produktem Erivedge
 - O konieczności natychmiastowego zgłoszenia przez pacjenta do lekarza prowadzącego, gdy jego partnerka zajdzie w ciążę

- By pacjent nie był dawcą nasienia w trakcie leczenia oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (KARTONIK)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Erivedge 150 mg kapsułki twarde
wismodegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg wismodegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy rozkruszać, otwierać ani żuć
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ryzyko ciężkich wad wrodzonych
Nie stosować w ciąży oraz w okresie karmienia piersią
Należy przestrzegać Programu zapobiegania ciąży Erivedge

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niewykorzystane kapsułki powinny zostać zwrócone po zakończeniu terapii

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/13/848/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

erivedge

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH ETYKIETA NA BUTELKE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erivedge 150 mg kapsułki twarde
wismodegib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ
--

Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg wismodegibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Należy zapoznać się z treścią ulotki w celu uzyskania dalszych informacji

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA
--

28 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Kapsułek nie należy rozkruszać, otwierać ani żuć
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI
--

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ryzyko ciężkich wad wrodzonych
Nie stosować w ciąży oraz w okresie karmienia piersią
Należy przestrzegać Programu zapobiegania ciąży Erivedge

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C
W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE
--

Niewykorzystane kapsułki powinny zostać zwrócone po zakończeniu terapii

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
--

EU/1/13/848/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Erivedge 150 mg kapsułki twarde wismodegib

Erivedge może spowodować ciężkie wady wrodzone. Może prowadzić do zgonu dziecka przed jego narodzeniem lub krótko po porodzie. Nie należy zachodzić w ciążę w czasie trwania terapii tym lekiem. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących zapobiegania ciąży opisanych w tej ulotce.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Erivedge i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Erivedge
3. Jak przyjmować lek Erivedge
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Erivedge
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Erivedge i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Erivedge

Erivedge jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera aktywną substancję wismodegib.

W jakim celu stosuje się lek Erivedge

Erivedge stosuje się w leczeniu osób dorosłych z typem nowotworu skóry zwanym zaawansowanym rakiem podstawnocomórkowym. Lek stosowany jest, gdy nowotwór:

- rozprzestrzenił się do innych części ciała (nazywany jest wówczas „przerzutowym” rakiem podstawnocomórkowym)
- rozprzestrzenił się do pobliskich obszarów ciała (nazywany jest wówczas „miejscowo zaawansowanym” rakiem podstawnocomórkowym) i lekarz zdecydował, iż leczenie zabiegiem chirurgicznym lub radioterapią jest niewłaściwe

Jak działa lek Erivedge

Rak podstawnocomórkowy rozwija się, gdy DNA zdrowych komórek skóry ulega uszkodzeniu i organizm nie może naprawić szkody. Uszkodzenie może zmienić sposób działania pewnych białek w tych komórkach. Uszkodzone komórki stają się komórkami rakowymi, zaczynają rosnąć oraz ulegać podziałom. Erivedge jest lekiem przeciwnowotworowym, którego działanie polega na kontrolowaniu jednego z najważniejszych białek występujących w raku podstawnocomórkowym. Może to spowolnić lub zatrzymać wzrost komórek nowotworu lub może je zabić. W wyniku tego rak skóry może się zmniejszyć.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Erivedge

Należy zapoznać się z dokładnymi instrukcjami, które lekarz przekaże pacjentowi, dotyczącymi w szczególności wpływu leku Erivedge na nienarodzone dzieci.

Należy uważnie przeczytać i postępować zgodnie z instrukcjami zamieszczonymi w broszurze, którą pacjent otrzyma od lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Erivedge:

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na wismodegib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w **ciąży**, gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę w okresie leczenia lub w czasie 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Erivedge może spowodować uszkodzenie nienarodzonego dziecka lub jego zgon.
- jeśli pacjentka **karmi piersią** lub planuje karmienie piersią w okresie leczenia lub w czasie 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Nie wiadomo czy lek Erivedge może przenikać do mleka matki i czy może zaszkodzić dziecku.
- jeśli pacjentka może zajść w ciążę, ale nie jest w stanie lub nie jest skłonna stosować koniecznych metod zapobiegania ciąży, które są wymienione w **Programie zapobiegania ciąży Erivedge**.
- jeśli pacjent stosuje również ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) - lek ziołowy stosowany w depresji (patrz "Inne leki i Erivedge").

Więcej informacji na tematy wymienione powyżej można znaleźć w części: „Ciąża, karmienie piersią i płodność” i „Antykoncepcja dla kobiet i mężczyzn”.

Nie należy przyjmować tego leku, jeśli którykolwiek wspomniany powyżej punkt dotyczy pacjenta. W razie jakichkolwiek wątpliwości przed przyjęciem leku Erivedge należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli pacjent ma pytania dotyczące informacji w tej części, przed rozpoczęciem przyjmowania Erivedge, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty:

- Nie należy oddawać krwi przez cały okres leczenia oraz przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego leku.
- Jeśli pacjent jest mężczyzną, nie powinien oddawać nasienia w czasie leczenia oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.
- W związku ze stosowaniem leku Erivedge opisywano występowanie ciężkich reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia któregoś z objawów opisanych w punkcie 4. należy natychmiast przerwać stosowanie leku i zgłosić się do lekarza.
- Nigdy nie należy dawać tego leku innej osobie. Należy zwrócić niewykorzystane kapsułki po zakończeniu leczenia. Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą, gdzie zwrócić kapsułki.

Dzieci i młodzież

Leku Erivedge nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo bowiem czy lek jest bezpieczny lub skuteczny dla tej grupy wiekowej. Lek Erivedge może powodować zahamowanie wzrostu kości oraz prowadzić do przedwczesnego rozpoczęcia dojrzewania (przed 8. rokiem życia u dziewcząt lub przed 9. rokiem życia u chłopców). Może to nastąpić nawet po zakończeniu stosowania leku Erivedge. W badaniach na zwierzętach otrzymujących ten lek obserwowano zaburzenia wzrastania zębów i kości.

Lek Erivedge a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty, witamin i leków ziołowych.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Erivedge lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Erivedge może również wpływać na działanie innych leków.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z podanych niżej leków:

- ryfampicyna – stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- karbamazepina, fenytoina – stosowane w padaczce
- ezetymib i statyny, takie jak atorwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna symwastatyna – stosowane z powodu wysokiego stężenia cholesterolu
- bozentan, glibenklamid, repaglinid, walsartan
- topotekan – stosowany w leczeniu niektórych nowotworów
- sulfasalazyna – stosowana w niektórych stanach zapalnych, a w szczególności
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w depresji, ponieważ nie należy go używać w tym samym czasie, gdy stosowany jest lek Erivedge

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Erivedge, jeśli pacjentka jest w ciąży, gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży lub gdy planuje zajść w ciążę w okresie leczenia lub w czasie 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku.

Należy przerwać leczenie oraz natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka uważa, że mogła spóźnić jej się miesiączka, nie ma miesiączki, występują u niej nietypowe krwawienia lub podejrzewa, że może być w ciąży. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas terapii lekiem Erivedge, należy przerwać leczenie i natychmiast poinformować o tym lekarza.

Erivedge może spowodować poważne wady wrodzone u dziecka. Może również doprowadzić do zgonu nienarodzonego dziecka. Specjalne zalecenia (Program zapobiegania ciąży Erivedge), przekazane pacjentowi przez lekarza zawierają informacje w szczególności dotyczące wpływu leku Erivedge na nienarodzone dziecko.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią przez okres leczenia oraz przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tego leku. Nie wiadomo, czy lek Erivedge przenika do mleka matki i czy może zaszkodzić dziecku.

Płodność

Erivedge może wpłynąć na zdolność do posiadania dziecka przez kobietę. U niektórych kobiet przyjmujących lek Erivedge nastąpił brak miesiączek. Jeśli u pacjentki wystąpi brak miesiączki, nie wiadomo czy krwawienia miesięczne powrócą. Jeśli pacjentka planuje w przyszłości posiadanie dzieci powinna zasięgnąć porady lekarza.

Antykoncepcja dla kobiet i mężczyzn

Kobiety przyjmujące lek Erivedge

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapytać lekarza, czy pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę. Nawet jeśli u pacjentki nie występują naturalne krwawienia miesięczne należy bezwzględnie poradzić się lekarza, czy istnieje ryzyko zajścia w ciążę.

Jeśli pacjentka może zajść w ciążę:

- musi zastosować metody zapobiegające zajściu w ciążę w okresie przyjmowania leku Erivedge
- musi stosować 2 metody antykoncepcji jedną wysoce skuteczną i jedną metodę barierową (patrz przykłady poniżej)
- musi stosować antykoncepcję przez 24 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ lek Erivedge może utrzymywać się w organizmie przez okres do 24 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki

Zalecane metody antykoncepcji: należy zwrócić się do lekarza, celem omówienia dwóch najlepszych dla pacjentki metod antykoncepcji.

Należy stosować jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, na przykład:

- zastrzyk antykoncepcyjny w postaci o przedłużonym uwalnianiu
- wkładkę wewnątrzmaciczną („spirala” lub IUD)
- sterylizacja chirurgiczna

Należy również stosować jedną metodę barierową, na przykład:

- prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępna)
- krążek lub kapturek dopochwowy (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępna)

Lekarz dla potwierdzenia przeprowadzi test ciążowy:

- w ciągu maksymalnie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia, by upewnić się, iż pacjentka nie jest w ciąży
- co miesiąc przez cały okres leczenia

Należy natychmiast powiadomić lekarza w czasie stosowania leku lub w czasie 24 miesięcy po zakończeniu terapii w przypadku, gdy:

- pacjentka z jakiegokolwiek powodu podejrzewa, że stosowana metoda antykoncepcji jest nieskuteczna
- u pacjentki wystąpił brak krwawień miesięcznych
- pacjentka przerwała stosowanie antykoncepcji
- konieczna jest zmiana metody antykoncepcji

Mężczyźni przyjmujący lek Erivedge

Erivedge przenika do nasienia. Pacjenci muszą zawsze stosować prezerwatywę (z substancją plemnikobójczą, jeśli dostępna), podczas stosunków płciowych z partnerką, przez cały okres przyjmowania leku Erivedge oraz przez okres 2 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki tego leku.

Podczas terapii tym lekiem i przez 2 miesiące po jej zakończeniu nie należy oddawać nasienia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mało prawdopodobne jest, by Erivedge wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów, używanie narzędzi lub obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent ma wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Erivedge zawiera laktozę i sól

Erivedge zawiera rodzaj cukru nazywany laktozą. Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja niektórych cukrów, pacjent przed rozpoczęciem leczenia powinien skontaktować się z lekarzem. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej kapsułce, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Erivedge

Erivedge należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku

Zalecana dawka to jedna kapsułka na dobę.

- Połknąć kapsułkę w całości popijając wodą.
- Nie rozgniatać, nie otwierać i nie żuć kapsułki, aby uniknąć niezamierzonego kontaktu z zawartością kapsułki.
- Erivedge można przyjmować niezależnie od posiłku lub wraz z nim.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Erivedge

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Erivedge należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Erivedge

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki lecz przyjąć następną planową dawkę.

Przerwanie przyjmowania leku Erivedge

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniego skontaktowania się z lekarzem, ponieważ może to zmniejszyć skuteczność leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, Erivedge może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Erivedge może spowodować ciężkie wady wrodzone. Może także prowadzić do śmierci dziecka przed jego narodzeniem lub w krótkim czasie po jego narodzeniu. Nie należy zachodzić w ciążę podczas terapii tym lekiem (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Erivedge” i „Ciąża”, „Karmienie piersią” i „Płodność”).

Inne działania niepożądane zostały przedstawione według stopnia nasilenia i częstości występowania

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych stanie się ciężkie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- zanik krwawień miesięcznych u kobiet w wieku rozrodczym
- utrata apetytu i zmniejszenie masy ciała
- zmęczenie
- skurcze mięśni
- biegunka
- utrata włosów (łysienie)
- wysypka
- zaburzenia smaku lub całkowita utrata zmysłu smaku
- zaparcia
- wymioty lub nudności
- rozstrój żołądka lub niestrawność

- bóle stawów
- ból (uogólniony) lub bóle ramion, nóg
- świąd

Częste (mogą wystąpić u 1 osoby na 10):

- ból w klatce piersiowej, pleców lub boku tułowia
- uczucie braku energii lub osłabienie
- utrata wody z organizmu (odwodnienie)
- bóle mięśni, ścięgien, więzadeł kości
- bóle brzucha
- utrata smaku
- nieprawidłowy wzrost włosów
- wypadanie rzęs
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych krwi, w tym zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub wzrost wartości fosfokinazy kreatynowej (białka znajdującego się głównie w mięśniach)

Częstość nieznana

- zahamowanie wzrostu kości (przedwczesne zamknięcie płytki nasadowej)
- przedwczesne dojrzewanie
- uszkodzenie wątroby
- Ciężkie reakcje skórne:
 - czerwone koncentryczne plamy lub okrągłe plamy często z pęcherzykami w okolicy tułowia, złuszczenie naskórka, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, genitaliów oraz oczu. Reakcje skórne są często poprzedzone występowaniem gorączki oraz objawów grypopodobnych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)
 - rozległa wysypka, gorączka oraz powiększenie węzłów chłonnych (DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek)
 - czerwona, rozległa, łuszcząca się wysypka z guzkami pod skórą oraz pęcherzami z towarzyszącą gorączką na początku leczenia (ostra uogólniona osutka krostkowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Erivedge

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce i pudełku po: EXP (skrót stosowany do opisu terminu ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- W celu ochrony przed wilgocią przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki.
- Po zakończeniu terapii pacjent powinien zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki. Pomoże to zapobiec niewłaściwemu użyciu i pomoże chronić środowisko. Należy porozmawiać z farmaceutą lub lekarzem, gdzie można zwrócić lek.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Erivedge

- Substancją czynną leku jest wismodegib. Każda kapsułka twarda zawiera 150 mg wismodegibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, laurylosiarczan sodu, powidon (K29/32), skrobi glikolan sodu (Typ A), talk i stearynian magnezu (patrz punkt 2 „Erivedge zawiera laktozę i sól”)
 - Osłonka kapsułki: żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), tytanu dwutlenek i żelatyna
 - Tusz: szelak i żelaza tlenek czarny (E172)

Jak wygląda lek Erivedge i co zawiera opakowanie

Kapsułki mają różowy, nieprzezroczysty trzon oznakowany „150 mg” i szarą nakładkę oznakowaną „VISMO” czarnym nadającym się do spożycia tuszem. Dostępne są w butelkach zawierających 28 kapsułek z zamknięciem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci. Każde opakowanie zawiera jedną butelkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

W ramach Programu zapobiegania ciąży Erivedge wszyscy pacjenci otrzymają Broszurę dla pacjenta.

Należy zapoznać się z tym dokumentem w celu uzyskania dalszych informacji.