

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Erivedge 150 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg vismodegiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 71,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula (kapsula).

Neprozorno rožnato telo z oznako "150 mg" in neprozoren siv pokrovček z oznako "VISMO", izpisano s črnim črnilom. Velikost kapsule je "velikost 1" (dimenzije 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Erivedge je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov:

- s simptomatskim metastatskim bazalnoceličnim karcinomom,
- z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, neprimernim za operacijo ali radioterapijo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Erivedge sme predpisati le zdravnik specialist, ki ima izkušnje z vodenjem zdravljenja pri odobreni indikaciji, oziroma se ga sme predpisati le pod nadzorom takšnega zdravnika.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena 150 mg kapsula enkrat na dan.

Izpuščeni odmerki

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da pozabijo vzeti odmerek zdravila, pozabljenega odmerka ne vzamejo, temveč naj jemanje nadaljujejo z naslednjim odmerkom po urniku.

Trajanje zdravljenja

V kliničnih študijah se je zdravljenje z zdravilom Erivedge nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Glede na posameznikovo prenašanje zdravila so dovoljevali prekinitve zdravljenja do 4 tednov.

Korist nadaljevanja zdravljenja je treba redno ocenjevati. Optimalno trajanje zdravljenja je različno za vsakega posameznega bolnika.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Bolnikom, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Od celotnega števila 138 bolnikov v 4 kliničnih študijah zdravila Erivedge pri napredovalem bazalnoceličnem karcinomu je bilo približno 40 % bolnikov starih 65 let ali več; v celoti med temi bolniki in mlajšimi bolniki niso opazili nobenih razlik v varnosti in učinkovitosti.

Ledvična okvara

Ni pričakovati, da bi blaga ali zmerna ledvična okvara vplivala na izločanje vismodegiba, in odmerka ni treba prilagoditi. Na voljo je zelo malo podatkov o bolnikih s hudo ledvično okvaro. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba skrbno spremljati zaradi možnosti pojava neželenih učinkov.

Jetrna okvara

Odmerka ni treba prilagoditi bolnikom z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro glede na merila NCI-ODWG (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*) za jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2):

- blaga: celokupni bilirubin (CB) \leq zgornja meja normale (ZMN), aspartat aminotransferaza (AST) $>$ ZMN ali $ZMN < CB \leq 1,5 \times ZMN$, ne glede na AST,
- zmerna: $1,5 \times ZMN < CB < 3 \times ZMN$, ne glede na AST,
- huda: $3 \times ZMN < CB < 10 \times ZMN$, ne glede na AST.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Erivedge pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Tega zdravila se zaradi pomislekov glede varnosti ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Način uporabe

Zdravilo Erivedge je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo, s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Kapsul ne smemo odpreti, da preprečimo nenamerno izpostavljenost bolnikov in zdravstvenega osebja.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nosečnice in doječe ženske (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Ženske v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba šentjanževke (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Embrio-fetalna smrt ali hude prirojene napake

Pri nosečnici uporabljeno zdravilo Erivedge lahko povzroči embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake (glejte poglavje 4.6). Zaviralci signalne poti Hedgehog (glejte poglavje 5.1), kot je vismodegib, so se pri številnih živalskih vrstah izkazali za embriotoksične in/ali teratogene. Povzročijo lahko hude malformacije, vključno s kraniofacialnimi anomalijami, defekti vzdolžne linije in defekti okončin (glejte poglavje 5.3). Zdravila Erivedge se ne sme uporabljati med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Merila za ženske v rodni dobi

Program preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge opredeljuje žensko v rodni dobi kot:

- spolno zrelo žensko, ki
 - je imela menstruacijo kadarkoli v zadnjih 12 zaporednih mesecih,
 - ni opravila histerektomije ali obojestranske ooforektomije ter nima medicinsko potrjene trajne prezgodnje odpovedi jajčnikov,
 - nima genotipa XY, Turnerjevega sindroma ali agenezije maternice,
 - ima po zdravljenju raka, vključno z zdravilom Erivedge, amenorejo.

Svetovanje

Za ženske v rodni dobi

Zdravilo Erivedge je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa za preprečevanje nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge.

Ženska v rodni dobi mora razumeti, da:

- zdravilo Erivedge predstavlja tveganje za teratogenost pri še nerojenem otroku
- ne sme jemati zdravila Erivedge, če je noseča ali načrtuje nosečnost
- mora imeti negativen test nosečnosti, ki ga je opravil zdravstveni delavec 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erivedge
- mora imeti negativen test nosečnosti vsak mesec med zdravljenjem, tudi če je postala amenoreična
- ne sme zanositi med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila
- mora biti sposobna zadostiti vsem zahtevam glede učinkovite kontracepcije
- mora med zdravljenjem z zdravilom Erivedge uporabljati 2 metodi priporočene kontracepcije (glejte spodnji odstavek 'Kontracepcija' in poglavje 4.6), razen če se zaveže, da med tem časom ne bo imela nobenih spolnih odnosov (spolna abstinenca)
- mora svojega zdravnika obvestiti, če se ji med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku zdravila zgodi kaj od naslednjega
 - zanositi ali iz kakršnega koli razloga domneva, da bi lahko bila noseča
 - ji izostane pričakovana menstruacija
 - preneha uporabljati kontracepcijo, razen, če se zaveže, da ne bo imela spolnih odnosov (abstinenca)
 - mora med zdravljenjem zamenjati kontracepcijo
- med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila ne sme dobiti

Za moške

Vismodegib je prisoten v semenu. Da bi preprečil morebitno izpostavljenost ploda med nosečnostjo, mora moški razumeti, da:

- zdravilo Erivedge predstavlja tveganje za teratogenost pri še nerojenem otroku, če ima nezaščitene spolne odnose z nosečo žensko
- mora vedno uporabljati priporočeno kontracepcijo (glejte spodnji odstavek 'Kontracepcija' in poglavje 4.6)
- mora svojemu zdravniku povedati, če njegova partnerka zanositi, medtem ko on jemlje zdravilo Erivedge ali v 2 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila

Za zdravstvene delavce

Zdravstveni delavci morajo bolnike poučiti tako, da razumejo in sprejmejo vse zahteve Programa za preprečevanje nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi

Ženske bolnice morajo uporabljati dva priporočena načina kontracepcije (to obsega en visokoučinkovit način in en pregradni način) med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila (glejte poglavje 4.6).

Moški

Moški bolnik mora med jemanjem zdravila Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila med spolnim odnosom s partnerko vedno uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če je imel vazektomijo (glejte poglavje 4.6).

Test nosečnosti

Pri ženskah v rodni dobi mora zdravstveni delavec opraviti zdravniško nadzorovan test nosečnosti v 7 dneh pred začetkom zdravljenja in vsak mesec med zdravljenjem. Testi nosečnosti morajo imeti minimalno občutljivost 25 mi.e./ml, v skladu z lokalno dostopnostjo. Bolnice, ki dobijo amenorejo med zdravljenjem z zdravilom Erivedge, morajo s testi nosečnosti nadaljevati vsak mesec v obdobju zdravljenja.

Omejitve za predpisovanje in izdajanje zdravila ženskam v rodni dobi

Prvo predpisovanje in izdaja zdravila Erivedge morata biti opravljena v največ 7 dneh po negativnem testu nosečnosti (dan testa nosečnosti = dan 1). Recepti za zdravilo Erivedge morajo biti omejeni na 28 dni zdravljenja, za nadaljevanje zdravljenja je potreben nov recept.

Izobraževalno gradivo

Da bi zdravstvenim delavcem in bolnikom pomagal preprečiti izpostavljenost zarodka in ploda zdravilu Erivedge, bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom priskrbel izobraževalna gradiva (Program preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge), v katerih bo poudaril mogoča tveganja, povezana z uporabo zdravila Erivedge.

Vplivi na postnatalni razvoj

Pri pediatričnih bolnikih, izpostavljenih zdravilu Erivedge, so poročali o prezgodnjem zraščanju epifiz in prezgodnji puberteti. Zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja se lahko ta neželena učinka pojavita ali napredujeta tudi po prenehanju jemanja zdravila. Pri živalih je vismodegib povzročil hude, ireverzibilne spremembe v rasti zob (degeneracijo/nekrozo odontoblastov, nastanek tekočinskih cist v zobni pulpi, osifikacijo koreninskega kanala in krvavitve) in zaprtje epifizne rastne plošče. Izsledki o prezgodnjem zraščanju epifiz kažejo na možno tveganje za nizko rast in deformacije zob pri dojenčkih in otrocih (glejte poglavje 5.3).

Krvodajalstvo

Bolnice in bolniki med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati krvi.

Darovanje sperme

Bolniki med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku ne smejo darovati sperme.

Medsebojno delovanje

Treba se je izogibati sočasnemu zdravljenju z močnimi induktorji CYP (npr. rifampicinu, karbamazepinu ali fenitoinu), saj ni mogoče izključiti tveganja za znižane plazemske koncentracije in zmanjšano učinkovitost vismodegiba (glejte tudi poglavje 4.5).

Hudi kožni neželeni učinki

Pri uporabi zdravila po prihodu na trg so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (*severe cutaneous adverse reactions* - SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) / toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenje ogrožajoči (glejte poglavje 4.8). Če se je pri bolniku med uporabo vismodegiba pojavil kateri koli od teh neželenih učinkov, se pri njem zdravljenja z vismodegibom ne sme več ponovno uvesti.

Pomožne snovi

Kapsule zdravila Erivedge vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi sočasno danih zdravil na vismodegib

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zdravili, ki zvišujejo pH, ni pričakovati. Izsledki klinične študije so pokazali 33-% zmanjšanje koncentracij nevezanega vismodegiba po 7 dneh sočasnega zdravljenja z 20 mg rabeprazola (zaviralca protonske črpalke), danega 2 uri pred vsakim dajanjem vismodegiba. Ni pričakovati, da bi bila ta interakcija klinično pomembna.

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zaviralci CYP450 ni pričakovati. Izsledki klinične študije so pokazali 57-% zvečanje koncentracij nevezanega vismodegiba 7. dan po sočasnem zdravljenju s 400 mg flukonazola (zmernega zaviralca CYP2C9) na dan, a ni pričakovati, da bi bila ta interakcija klinično pomembna. Itrakonazol (močan zaviralec CYP3A4) v odmerku 200 mg na dan ni vplival na AUC_{0-24h} po 7 dneh sočasnega dajanja zdravim prostovoljcem.

Klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med vismodegibom in zaviralci P-glikoproteina (P-gp) ni pričakovati. Izsledki klinične študije na zdravih prostovoljcih niso pokazali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med vismodegibom in itrakonazolom (močnim zaviralcem P-glikoproteina).

Ko damo vismodegib z induktorji CYP (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, šentjanževka), se lahko izpostavljenost vismodegibu zmanjša (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Vpliv vismodegiba na sočasno dana zdravila

Kontraceptivni steroidi

Izsledki študije medsebojnega delovanja zdravilo-zdravilo pri bolnikih z rakom so pokazali, da sistemska izpostavljenost etinilestradiolu in noretindronu ni spremenjena, ko ju dajemo sočasno z vismodegibom. Študija medsebojnega delovanja je trajala samo 7 dni in ne moremo izključiti, da je pri daljšem zdravljenju vismodegib induktor encimov, ki presnavljajo kontraceptivne steroide. Indukcija lahko vodi v zmanjšanje sistemske izpostavljenosti kontraceptivnim steroidom in zmanjšanje učinkovitosti kontracepcije.

Učinki na specifične encime in prenašalce

Študije *in vitro* kažejo, da ima vismodegib zmožnost, da deluje kot zaviralec beljakovine BCRP (*breast cancer resistance protein*). Podatkov *in vivo* o medsebojnem delovanju ni. Ni mogoče izključiti, da lahko vismodegib povzroči povečano izpostavitvev zdravilom, ki se prenašajo s to beljakovino, kot so rosuvastatin, topotekan in sulfasalazin. Sočasno jih je treba dajati s previdnostjo in morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij med vismodegibom in substrati CYP450 ni pričakovati. Za zaviralni učinek vismodegiba je bila od izoform CYP *in vitro* najbolj občutljiva izoforma CYP2C8. Izsledki študije medsebojnega delovanja pri bolnikih z rakom so pokazali, da se sistemska izpostavljenost rosiglitazonu (substrat CYP2C8) med sočasno uporabo z vismodegibom ne spremeni. Tako lahko zaviranje encimov CYP s strani vismodegiba *in vivo* izključimo.

In vitro je vismodegib zaviralec OATP1B1. Ni mogoče izključiti, da lahko vismodegib poveča izpostavljenost substratom OATP1B1, npr. bosentanu, ezetimibu, glibenklamidu, repaglinidu, valsartanu in statinom. Še posebno je potrebna previdnost, če vismodegib dajemo skupaj s katerim koli statinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake, ki jih povzroči vismodegib, ženske, ki prejemajo zdravilo Erivedge, ne smejo biti noseče ter ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 24 mesecev po zadnjem odmerku zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zdravilo Erivedge je kontraindicirano pri ženskah v rodni dobi, ki ne upoštevajo Programa za preprečevanje nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge.

V primeru nosečnosti ali izostanka menstruacij

Če bolnica zanosi, ji izostane menstruacija, ali iz kakšnega drugega razloga sumi, da bi lahko bila noseča, mora o tem nemudoma obvestiti svojega lečečega zdravnika.

Odsotnost menstruacij med zdravljenjem z zdravilom Erivedge je treba šteti za indikacijo nosečnosti do kliničnega ovrednotenja in potrditve.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo biti sposobne zadostiti vsem zahtevam glede učinkovite kontracepcije. Med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila morajo uporabljati dva načina priporočene kontracepcije, vključno z enim visokoučinkovitim načinom in enim pregradnim načinom. Ženske v rodni dobi, ki imajo neredne menstruacije ali jih nimajo, morajo upoštevati vse zahteve za učinkovito kontracepcijo.

Moški

Vismodegib je prisoten v semenu. Da bi preprečil izpostavljenost ploda med nosečnostjo, mora moški bolnik med jemanjem zdravila Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila med spolnim odnosom s partnerko vedno uporabiti kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če je imel vazektomijo.

Priporočeni visokoučinkoviti načini kontracepcije so:

- hormonske depo injekcije,
- sterilizacija jajcevodov,
- vazektomija in
- intrauterini vložek (IUV).

Priporočene pregradne kontracepcijske metode so:

- kondom za moške (s spermicidom, če je na voljo) ali
- diafragma (s spermicidom, če je na voljo).

Nosečnost

Če je zdravilo Erivedge uporabljeno pri nosečnici, lahko povzroči embrio-fetalno smrt ali hude prirojene napake (glejte poglavje 4.4). Zaviralci signalne poti Hedgehog (glejte poglavje 5.1), kakršen je vismodegib, so se pri številnih živalskih vrstah izkazali za embriotoksične in/ali teratogene. Povzročijo lahko hude malformacije, vključno s kraniofacialnimi anomalijami, defekti vzdolžne linije in defekti okončin (glejte poglavje 5.3). Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Erivedge zanosi, je treba zdravljenje nemudoma ustaviti.

Dojenje

Ni znano, v kolikšni meri se vismodegib izloča v materino mleko. Ker lahko povzroči resne razvojne napake, ženske ne smejo dojiti med jemanjem zdravila Erivedge in še 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Zdravljenje z zdravilom Erivedge lahko zmanjša plodnost pri ženskah (glejte poglavje 5.3). Reverzibilnost okvare plodnosti ni znana. Poleg tega so v kliničnih študijah pri ženskah v rodni dobi opazili amenorejo (glejte poglavje 4.8). Z ženskami v rodni dobi se je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erivedge pogovoriti o strategijah za ohranitev plodnosti.

Okvara plodnosti pri moških ni pričakovana (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Erivedge nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri ≥ 30 % bolnikov, so bili krči mišic (74,6 %), alopecija (65,9 %), dizgevizija (58,7 %), zmanjšanje telesne mase (50,0 %), utrujenost (47,1 %), navzea (34,8 %) in driska (33,3 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so prikazani po organskih sistemih in absolutni pogostnosti v preglednici 1 spodaj.

Pogostnosti so opredeljene takole:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Varnost zdravila Erivedge so ocenili v kliničnih študijah s 138 bolniki, zdravljenimi zaradi napredovelega bazalnoceličnega karcinoma, ki vključuje metastatski bazalnocelični karcinom in lokalno napredovali bazalnocelični karcinom. V štirih odprtih kliničnih študijah faze I in II so bolnike zdravili z vsaj enim odmerkom zdravila Erivedge v monoterapiji z odmerjanjem ≥ 150 mg. Odmerki, večji od 150 mg, v kliničnih študijah niso povzročili večje koncentracije v plazmi in bolniki, ki so prejeli odmerke > 150 mg, so bili vključeni v analizo. Dodatno so varnost zdravila ocenili v študiji, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, in v katero so vključili 1215 bolnikov z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, primernih za oceno varnosti. Zdravili so se s 150-mg odmerki. Na splošno so bile opažene varnostne značilnosti pri bolnikih z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom v študijah skladne, kot je opisano spodaj.

Preglednica 1. Neželjeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Erivedge

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Bolezni endokrinega sistema			prezgodnja puberteta****
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka	dehidracija	
Bolezni živčevja	disgevizija agevizija	hipogevizija	
Bolezni prebavil	navzea driska zaprtost bruhanje dispepsija	bolečine v zgornjem delu trebuha bolečine v trebuhu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov**	okvara jeter zaradi zdravil*****
Bolezni kože in podkožja	alopecija pruritus izpuščaj	madaroza nenormalna rast dlak	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)*****
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči artralgija bolečine v okončini	bolečine v hrbtu mišično-skeletna bolečina v prsnem košu mialgija bolečina v ledvenem predelu mišično-skeletne bolečine zvišanje kreatin-fosfokinaze v krvi***	prezgodnje zraščanje epifiz****
Motnje reprodukcije in dojk	amenoreja*		

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zmanjšanje telesne mase utrujenost bolečina	astenija	
<p>Poročanje temelji na neželenih učinkih vseh stopenj z uporabo meril NCI-CTC AE (<i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) v3.0, razen kjer je označeno.</p> <p>*Od 138 oseb z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je bilo 10 žensk v rodni dobi. Med temi ženskami so amenorejo zabeležili pri 3 bolnicah (30 %).</p> <p>MedDRA = <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>.</p> <p>**Vključuje termine: nenormalne vrednosti jetrnih testov, zvišan bilirubin v krvi, zvišana gama-glutamilttransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza, zvišani jetrni encimi.</p> <p>***Opaženo pri bolnikih v študiji, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet, z vključenimi 1215 bolniki, ocenjenimi glede varnosti.</p> <p>****Pri bolnikih z meduloblastomom so po prihodu zdravila na trg poročali o posameznih primerih (glejte poglavje 4.4).</p> <p>*****O primerih okvare jeter zaradi zdravil so pri bolnikih poročali po prihodu zdravila na trg.</p> <p>*****O primerih hudih kožnih neželenih učinkov (vključno s SJS/TEN, DRESS in AGEP) so pri bolnikih poročali po prihodu zdravila na trg.</p>			

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo Erivedge so dajali v odmerkih, ki so bili 3,6-krat večji od priporočenega 150-mg dnevnega odmerka. Med temi kliničnimi študijami niso opazili porastov koncentracij vismodegiba v plazmi ali povečanja toksičnosti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe. Oznaka ATC: L01XJ01.

Mehanizem delovanja

Vismodegib je peroralen malomolekulski zaviralec signalne poti Hedgehog. Signaliziranje po poti Hedgehog preko SMO (*smoothed transmembrane protein*) povzroči aktiviranje in jedrno lokalizacijo transkripcijskih faktorjev GLI (*Glioma Associated Oncogene*) in indukcijo ciljnih genov Hedgehog. Številni od teh genov so vključeni v proliferacijo, preživetje in diferenciacijo. Vismodegib se veže na beljakovino SMO in tako blokira prenos signalov po poti Hedgehog.

Klinična učinkovitost in varnost

Ključno preskušanje ERIVANCE BCC (SHH4476g) je bila mednarodna, multicentrična študija z enim krakom in 2 kohortama. Metastatski bazalnocelični karcinom je bil opredeljen kot bazalnocelični karcinom, ki se je razširil iz kože v druge dele telesa, vključno z bezgavkami, pljuči, kostmi in/ali notranjimi organi. Bolniki z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom so imeli kožne spremembe, ki niso bile primerne za operacijo (neoperabilne, večkratno ponovljene, kjer je bilo ocenjeno, da kurativna resekcija ni verjetna, ali kjer bi operacija povzročila bistveno deformacijo ali obolevnost), in pri katerih radioterapija ni bila uspešna, je bila kontraindicirana ali neprimerna. Pred vključitvijo v študijo so diagnozo bazalnoceličnega karcinoma potrdili histološko. Za sodelovanje v študiji so bili primerni bolniki z Gorlinovim sindromom, ki so imeli vsaj eno lezijo napredovelega bazalnoceličnega karcinoma in so izpolnjevali merila za vključitev. Bolnike so zdravili s 150 mg peroralnim odmerkom zdravila Erivedge.

Mediana starosti bolnikov, primernih za oceno učinkovitosti, je bila 62 let (46 % bolnikov je bilo starih vsaj 65 let), 61 % je bilo moških in 100 % belcev. V kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom je bilo predhodno zdravljenih 97 % bolnikov; zdravljeni so bili z operacijo (97 %), radioterapijo (58 %) in sistemskimi terapijami (30 %). V kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (n = 63) je bilo predhodno zdravljenih 94 % bolnikov; zdravljeni so bili z operacijo (89 %), radioterapijo (27 %) in sistemskimi/lokalnimi terapijami (11 %). Mediana trajanja zdravljenja je bila 12,9 meseca (razpon: od 0,7 do 47,8 meseca).

Primarni cilj je bil delež objektivnega odziva (ORR – *objective response rate*), kakor ga je ocenila neodvisna ustanova za pregled (IRF – *independent review facility*), kot je povzeto v preglednici 2. Objektivni odziv je bil opredeljen kot popoln ali delen odziv, določen na dveh zaporednih ocenjevanjih, med katerima so minili vsaj 4 tedni. V kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom so odziv tumorja ocenjevali po merilih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*), verzija 1.0. V kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom so odziv tumorja ocenjevali na podlagi vizualne ocene zunanjega tumorja in ulceracij, slikanja tumorja (kjer je bilo to ustrezno) in biopsije tumorja. Za bolnika v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je veljalo, da se je odzval, če je izpolnjeval vsaj eno od naslednjih meril in njegova bolezen ni napredovala: (1) $\geq 30\%$ zmanjšanje velikosti ciljnih lezij [seštevek najdaljših premerov (SLD – *sum of the longest diameter*)] od izhodišča na podlagi radiografije, (2) $\geq 30\%$ zmanjšanje seštevka najdaljših premerov na zunaj vidnih dimenzij ciljnih lezij od izhodišča, (3) popolna izginitev ulceracij na vseh ciljnih lezijah. Ključni podatki so povzeti v preglednici 2.

Preglednica 2. SHH4476g. Izidi učinkovitosti zdravila Erivedge (ocena IRF po 21 mesecih in raziskovalca po 39 mesecih spremljanja po vključitvi zadnjega bolnika): bolniki, primerni za oceno učinkovitosti*[†]

	ocena IRF		ocena raziskovalca	
	metastatski bazalnocelični karcinom (n = 33)	lokalno napredovali bazalnocelični karcinom** (n = 63)	metastatski bazalnocelični karcinom (n = 33)	lokalno napredovali bazalnocelični karcinom** (n = 63)
Odzivni bolniki	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
95-% interval zaupanja za celotni odziv	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Popolni odziv	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Delni odziv	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabilna bolezen	20	22	14	15
Napredovanje bolezni ‡	1	8	2	6
Mediana trajanja odziva (meseči) (95-% interval zaupanja)	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 preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-% interval zaupanja)	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 celokupnega preživetja (meseči) (95-% interval zaupanja)			33,4 (18,1; N.o.)	N.o. (N.o.; N.o.)
1-letno preživetje (95-% interval zaupanja)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

N.o. = ni ocenljivo

* Kot populacija bolnikov, primernih za oceno učinkovitosti, so opredeljeni vsi vključeni bolniki, ki so prejeli kakršno koli količino zdravila Erivedge in pri katerih se je ocena arhiviranega tkiva ali izhodiščne biopsije po pregledu neodvisnega patologa skladala z diagnozo bazalnoceličnega karcinoma.

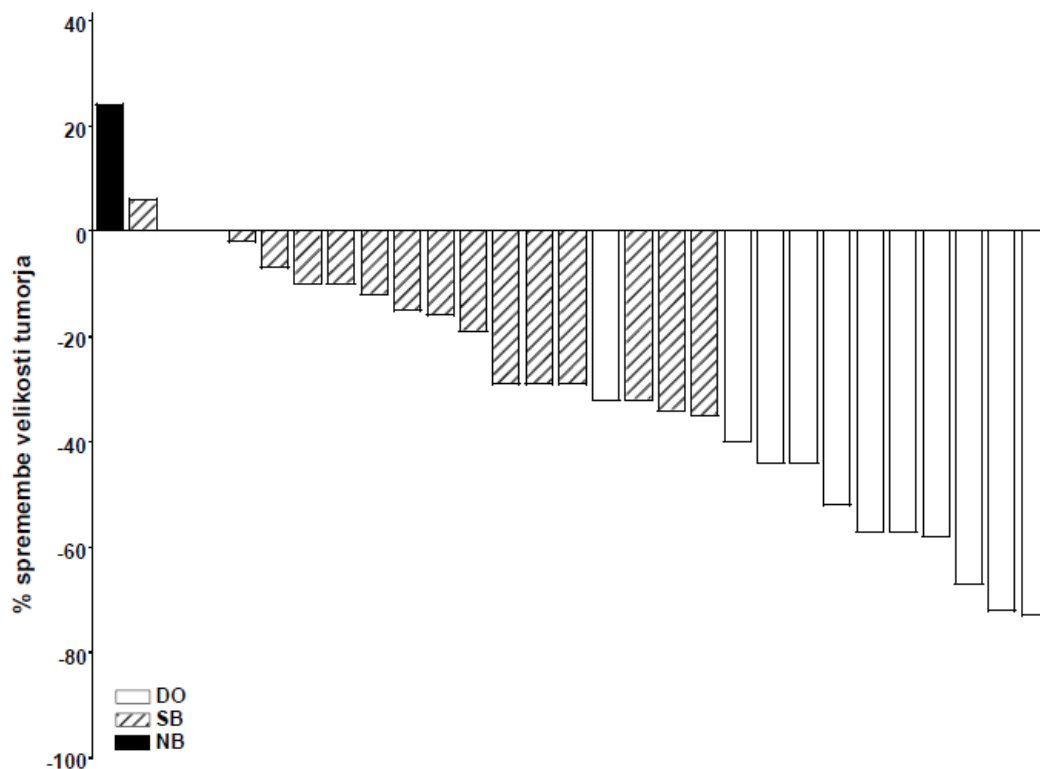
† Neocenljivi/manjkajoči podatki so obsegali 1 bolnika z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 4 bolnike z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom.

‡ Napredovanje v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom je opredeljeno kot izpolnjevanje katerega koli od naslednjih meril: (1) $\geq 20\%$ povečanje vsote najdaljših premerov ciljnih lezij od njene najnižje vrednosti (radiografsko ali po na zunaj vidni dimenziji), (2) nova ulceracija ciljnih lezij, ki brez znakov celjenja traja vsaj 2 tedna, (3) nove lezije radiografsko ali na kliničnem pregledu, (4) napredovanje neciljne lezije po RECIST.

**54 % bolnikov z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom ni imelo histopatoloških znakov bazalnoceličnega karcinoma po 24 tednih.

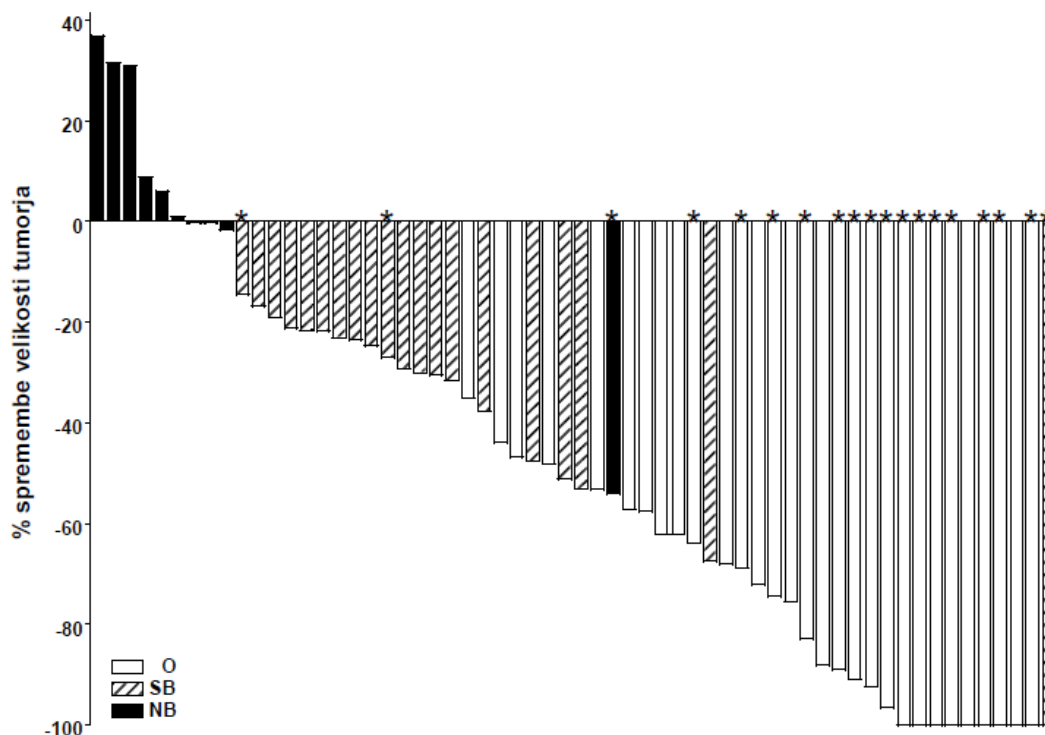
Kot kažeta stolpičasta diagrama na slikah 1 in 2, ki prikazujeta največje zmanjšanje ciljne lezije/ciljnih lezij za vsakega bolnika, so se tumorji po oceni IRF zmanjšali pri večini bolnikov v obeh skupinah.

Slika 1. SHH4476g. Kohorta z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom



Opomba: Velikost tumorja temelji na seštevku najdaljših dimenzij ciljnih lezij. NB = napredovanje bolezni, SB = stabilna bolezen, DO = delni odziv. Trije bolniki so imeli najboljši odstotek spremembe velikosti tumorja 0; ti bolniki so na sliki prikazni z najmanjšimi pozitivnimi stolpci. Štirje bolniki niso vključeni v sliko: 3 bolniki s stabilno boleznijo so bili ocenjeni samo po neciljnih lezijah, 1 bolnik pa ni bil ocenljiv.

Slika 2. SHH4476g. Kohorta z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom



Opomba: Velikost tumorja temelji na seštevku najdaljših dimenzij ciljnih lezij. NB = napredovanje bolezni, SB = stabilna bolezen, O = odziv, * = popolna izginitvev ulceracij(e). Ocena odziva je temeljila na sestavljenem cilju preskušanja, kot je opredeljen zgoraj. Štirje bolniki niso imeli meritev lezij in niso bili vključeni v diagram.

Čas do največjega zmanjšanja tumorjev

Po oceni IRF je bila med bolniki, pri katerih je prišlo do zmanjšanja tumorja, mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja 5,6 meseca za lokalno napredovali bazalnocelični karcinom in 5,5 meseca za metastatski bazalnocelični karcinom. Po raziskovalčevi oceni je bila mediana časa do največjega zmanjšanja tumorja 6,7 meseca za lokalno napredovali bazalnocelični karcinom in 5,5 meseca za metastatski bazalnocelični karcinom.

Srčna elektrofiziologija

V natančni študiji QTc pri 60 zdravih preiskovancih zdravilo Erivedge v terapevtskih odmerkih ni vplivalo na interval QTc.

Rezultati študije, ki je bila zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet

Odrpto, multicentrično preskušanje faze II brez primerjalne skupine (MO25616), ki je bilo zaveza pri pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, je potekalo pri 1232 bolnikih z napredovalim bazalnoceličnim karcinomom, od tega so učinkovitost in varnost lahko ocenili pri 1215 bolnikih z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom (n = 1119) ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (n = 96). Lokalno napredovali bazalnocelični karcinom so opredelili kot kožne spremembe, ki niso primerne za operacijo (neoperabilne ali take, pri katerih bi operacija povzročila občutno deformacijo), in pri katerih radioterapija ni bila uspešna ali je kontraindicirana. Metastatski bazalnocelični karcinom so opredelili kot histološko potrjeno oddaljeno metastazo. Pred vključitvijo v študijo je bila diagnoza bazalnoceličnega karcinoma potrjena histološko. Bolniki so se zdravili z zdravilom Erivedge, ki so ga prejeli vsak dan peroralno v odmerku 150 mg.

Mediana starosti vseh bolnikov je bila 72 let. Večina bolnikov je bila moških (57 %): 8 % jih je imelo metastatski bazalnocelični karcinom, medtem ko jih je 92 % imelo lokalno napredovali bazalnocelični karcinom. V metastatski kohorti se je večina bolnikov predhodno zdravila, vključno z operacijo (91 %), radioterapijo (62 %) in sistemskim zdravljenjem (16 %). V lokalno napredovali kohorti se je večina bolnikov predhodno zdravila, vključno z operacijo (85 %), radioterapijo (28 %) in sistemskim zdravljenjem (7 %). Mediana trajanja zdravljenja vseh bolnikov je bila 8,6 meseca (razpon od 0 do 44,1).

Med bolniki z merljivo in histološko potrjeno boleznijo, ki so bili primerni za oceno učinkovitosti, se jih je glede na merila RECIST v1.1 v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom na zdravljenje odzvalo 68,5 %, v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom pa 36,9 %. Od bolnikov s potrjenim odzivom (delnim ali popolnim) je bila mediana trajanja odziva v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom 23,0 meseca (95-% interval zaupanja: 20,4 do 26,7), v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom pa 13,9 meseca (95-% interval zaupanja: 9,2, NE). Popolni odziv je doseglo 4,8 % bolnikov v kohorti z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 33,4 % bolnikov v kohorti z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom. Delni odziv je doseglo 32,1 % bolnikov v skupini z metastatskim bazalnoceličnim karcinomom in 35,1 % bolnikov v skupini z lokalno napredovalim bazalnoceličnim karcinomom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Erivedge za vse podskupine pediatrične populacije z bazalnoceličnim karcinomom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Erivedge je zelo permeabilna spojina z majhno vodotopnostjo (razred 2 po biofarmacevtskem klasifikacijskem sistemu). Povprečna (koeficient variacije - KV %) absolutna biološka uporabnost enkratnega odmerka zdravila Erivedge je 31,8 (14,5) %. Absorpcija je saturabilna; to se kaže z odsotnostjo odmerku sorazmernega povečanja izpostavljenosti po enkratnih odmerkih 270 mg in 540 mg zdravila Erivedge. V klinično pomembnih okoliščinah (stanje dinamičnega ravnovesja) hrana

ne vpliva na farmakokinetiko vismodegiba. Zato je mogoče zdravilo Erivedge vzeti ne glede na obroke.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve vismodegiba je majhen in sega od 16,4 do 26,6 l. Vezava vismodegiba na človeške plazemske beljakovine je *in vitro* ob klinično pomembnih koncentracijah velika (97-%). Vismodegib se veže tako na albumin kot na alfa-1-kisli glikoprotein (AAG – *alpha-1-acid glycoprotein*) v človeškem serumu. Vezava na AAG je *in vitro* pri klinično pomembnih koncentracijah saturabilna. Vezava na plazemske beljakovine *ex vivo* je bila pri bolnikih > 99 %. Koncentracija vismodegiba močno korelira s koncentracijo AAG ter kaže vzporedno fluktuacijo AAG in celotnega vismodegiba skozi čas in skladno s tem nizko koncentracijo nevezanega vismodegiba.

Biotransformacija

Vismodegib se odstranjuje počasi, s kombinacijo presnove in izločanja izvorne učinkovine. Vismodegib v plazmi prevladuje; njegova koncentracija pomeni več kot 98 % vseh koncentracij v obtoku (vključno s povezanimi presnovki). Presnovne poti vismodegiba pri človeku vključujejo oksidacijo, glukuronidacijo in redko razcep piridinskega obroča. Videti je, da CYP2C9 delno prispeva k presnovi vismodegiba *in vivo*.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega odmerka se vismodegib absorbira in počasi odstrani s kombinacijo presnove in izločanja izvorne učinkovine, od katerega se večina (82 % uporabljenega odmerka) pojavi v blatu, 4,4 % uporabljenega odmerka pa v urinu. Vismodegib in z njim povezani presnovki se odstranijo predvsem po jetrni poti.

Po neprekinjeni uporabi enkrat na dan je farmakokinetika vismodegiba nelinearna zaradi saturabilne absorpcije in saturabilne vezave na beljakovine. Po enkratnem peroralnem odmerku ima vismodegib končni razpolovni čas približno 12 dni.

Ocenjeni navidezni razpolovni čas vismodegiba v stanju dinamičnega ravnovesja je pri neprekinjeni vsakodnevni uporabi 4 dni. Akumulacija je pri neprekinjeni vsakodnevni uporabi 3-kratna celokupni plazemski koncentraciji vismodegiba.

Vismodegib zavira UGT2B7 *in vitro* in ni mogoče izključiti, da inhibicija lahko poteka tudi *in vivo* v črevesju.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Podatkov za starejše bolnike je malo. V kliničnih preskušanjih napredovalega bazalnoceličnega karcinoma je bilo približno 40 % bolnikov geriatrične starosti (≥ 65 let). Populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost ni klinično pomembno vplivala na koncentracijo vismodegiba v stanju dinamičnega ravnovesja.

Spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo kombiniranih podatkov 121 moških in 104 žensk spol ni vplival na farmakokinetiko vismodegiba.

Rasa

Podatki bolnikov, ki niso belci, so zelo omejeni. Število bolnikov, ki niso bili belci, je znašalo manj kot 3 % celotne populacije (6 črnopoltnih, 219 belcev), rase niso ocenjevali kot kovariante v populacijski farmakokinetični analizi.

Ledvična okvara

Pri peroralnem dajanju vismodegiba je njegovo izločanje skozi ledvice majhno. Zato ni verjetno, da bi imela blaga in zmerna ledvična okvara klinično pomemben učinek na farmakokinetiko vismodegiba. Farmakokinetične analize populacije bolnikov z blago (očistek kreatinina glede na telesno površino 50 do 80 ml/min, n = 58) in zmerno (očistek kreatinina glede na telesno površino 30 do 50 ml/min, n = 16) ledvično okvaro so pokazale, da blago ali zmerno okvarjeno delovanje ledvic ni imelo klinično

pomembnega učinka na farmakokinetiko vismodegiba (glejte poglavje 4.2). Za bolnike s hudo ledvično okvaro je na voljo zelo malo podatkov.

Jetrna okvara

Glavne poti izločanja vismodegiba vključujejo jetrno presnovo in izločanje preko žolča/črevesja. V klinični študiji pri bolnikih z jetrno okvaro (stopnja okvare je temeljila na vrednosti posameznikove aspartat aminotransferaze (AST) in celokupne ravni bilirubina) so imeli po večkratnih odmerkih vismodegiba bolniki z blago (merila NCI-ODWG, n = 8), zmerno (merila NCI-ODWG, n = 6) in hudo (merila NCI-ODWG, n = 3) jetrno okvaro farmakokinetični profil vismodegiba primerljiv s profilom vismodegiba pri posameznikih z normalnim delovanjem jeter (n = 9) (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrične bolnike ni dovolj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne značilnosti zdravila Erivedge so ocenili pri miših, podganah in psih.

Toksičnost ponavljajočih se odmerkov

Na splošno so prenašanje zdravila Erivedge v študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in psih omejile nespecifične manifestacije toksičnosti, vključno z zmanjšanim pridobivanjem telesne mase in manjšim uživanjem hrane. Med dodatnimi izsledki, ugotovljenimi ob klinično pomembnih izpostavljenostih, so bili fekalne spremembe, trzanje ali tremor skeletnih mišic, alopecija, oteklost, folikularna hiperkeratoza in vnetje blazinic na šapah ter zvišanje holesterola LDL in HDL. Pri nekaterih psih so ob klinično pomembnih izpostavljenostih zabeležili znižanje hematokrita ali števila trombocitov, vendar pri prizadetih živalih niso ugotovili primarnega vpliva na kostni mozeg.

Kancerogenost

Študije kancerogenosti so izvedli na miših in podganah. Kancerogeni potencial so ugotovili le pri podganah in je bil omejen na benigne tumorje lasnih foliklov, vključno s pilomatrikomi pri $\geq 0,1$ -kratni in keratoakantomi pri $\geq 0,6$ -kratni vrednosti AUC(0-24h) v stanju dinamičnega ravnovesja priporočenega odmerka za človeka. Pri nobeni vrsti v preskušanju niso ugotovili malignih tumorjev. V kliničnih študijah zdravila Erivedge niso zabeležili benignih tumorjev lasnih foliklov. Pomen tega izsledka za človeka je negotov.

Mutagenost

Preskusi *in vitro* (preskus reverzne bakterijske mutageneze [Ames] in aberacije človeških limfocitnih kromosomov) in mikrojedrni preskus v podganjem kostnem mozgu *in vivo* niso pokazali znakov genotoksičnosti.

Plodnost

V usmerjeni 26-tedenski študiji z vismodegibom, v kateri so proučevali plodnost podgan, so opazili pomembno povečanje absolutne mase semenskih mešičkov in zmanjšanje absolutne mase prostate. Dodatno je bilo razmerje med maso organa in maso celotnega telesa pomembno povečano za nadmodek, rep nadmodka, moda in semenske mešičke. Pri odmerkih 100 mg/kg/dan ob koncu odmerjanja ali v fazi okrevanja (kar ustreza 1,3-kratniku površine pod krivuljo AUC0-24h v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku za človeka) v isti študiji ni bilo histopatoloških najdb v reproduktivnih organih samcev in nobenih učinkov na opazovane dogodke njihove plodnosti, vključno z odstotkom gibljivih semenčic. Poleg tega v študijah splošne toksičnosti vismodegiba na spolno zrelih psih in podganah do 26. tedna niso opazili učinkov na reproduktivne organe samcev. V 4-tedenski študiji splošne toksičnosti so pri spolno nezrelih psih pri odmerkih, ≥ 50 mg/kg/dan, opazili povečano število degeneriranih zarodnih celic in hipospermijo, vendar povezave z vismodegibom niso mogli določiti.

V usmerjeni 26-tedenski študiji z vismodegibom, v kateri so preskušali plodnost na podganah, so pri odmerkih 100 mg/kg/dan takoj po prenehanju zdravljenja opazili z vismodegibom povezane učinke na

reproduktivne organe samic, vključno z zmanjšano implantacijo, povečanim odstotkom izgub po implantaciji in zmanjšanim številom samic z zarodki, sposobnimi za preživetje. Po 16-tedenskem okrevanju podobnih učinkov niso opazili. Prav tako niso opazili korelacijskih histopatoloških sprememb. Izpostavljenost pri podganjih samicah pri odmerkih 100 mg/kg ustreza 1,2-kratniku površine pod krivuljo AUC0-24h v stanju dinamičnega ravnovesja pri priporočenem odmerku za človeka. Poleg tega so v 26-tedenski študiji splošne toksičnosti vismodegiba pri odmerkih 100 mg/kg/dan opazili zmanjšano število rumenih teles; učinek se do konca 8-tedenskega okrevanja ni izkazal kot reverzibilen.

Teratogenost

V študiji embrio-fetalnega razvoja, v kateri so brejim podganam med obdobjem organogeneze dajali vismodegib vsak dan, je vismodegib prehajal skozi placento in je bil izredno toksičen za konceptus. Malformacije (vključno s kraniofacialnimi malformacijami, odprtim perinejem in odsotnostjo in/ali zraščenoštvostjo prstov) so opazili pri plodovih samic v odmerkih, ki so ustrezali 20 % tipične izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, pri večjih odmerkih pa so zabeležili 100-% incidenco smrti zarodkov.

Postnatalni razvoj

Usmerjenih študij za oceno možnega vpliva vismodegiba na postnatalni razvoj niso izvedli. Vendar pa ireverzibilne okvare v rasti zob in prezgodnje zaprtje stegnene epifizne plošče, ki so jih v študijah toksičnosti na podganah opazili pri klinično pomembnih izpostavljenostih, pomenijo tveganje za postnatalni razvoj.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
natrijev lavrilsulfat
povidon (K29/32)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
smukec
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

Tiskarsko črnilo

šelakova glazura
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka z za otroke varno zaporko iz HDPE z 28 trdimi kapsulami. Zaporka plastenke je iz polipropilena, na notranji strani pa ima z aluminijevo folijo obložen povoskan karton. Vsako pakiranje vsebuje eno plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Po končanem zdravljenju morajo bolniki neuporabljeno zdravilo takoj zavreči v skladu z lokalnimi predpisi (če je ustrezno, kapsule lahko npr. vrnejo farmacevtu ali zdravniku).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/848/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. julij 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 01. julij 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet se mora v vsaki državi članici pred prihodom zdravila na trg s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti sledeče:

- nacionalni del obvestila DHPC
- metodologijo za zbiranje informacij o uporabi zdravila Erivedge in preverjanje skladnosti s farmakovigilančnim programom preprečevanja nosečnosti in njegovo učinkovitost
- obliko in vsebino izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce in bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet mora ob dajanju zdravila na trg poslati neposredno obvestilo za zdravstvene delavce (DHPC), ki mora vsebovati naslednje podatke:

- osnovno besedilo, kot je bilo dogovorjeno s poročevalcem
- nacionalno specifične zahteve, dogovorjene s pristojnim nacionalnim organom, glede:
 - distribucije zdravila
 - ukrepov za zagotovitev vseh potrebnih dejanj pred predpisovanjem in izdajanjem zdravila Erivedge.

Imetnik dovoljenja za promet mora konstantno zagotavljati, da vsi zdravniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Erivedge, prejmejo naslednje:

Informacije o zdravilu

Opozorilno kartico za zdravstvene delavce

Izobraževalno gradivo za bolnike, npr. vodnik

Seznam za svetovanje

Opozorilna kartica za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Obveze za zdravstvene delavce v povezavi s predpisovanjem zdravila Erivedge
 - potreba po zagotovitvi izčrpnih informacij in svetovanju bolnikom
 - zagotoviti, da so bolniki sposobni slediti zahtevam glede varne uporabe zdravila Erivedge
 - bolnikom posredovati izobraževalno gradivo za bolnika
- Informacije za ženske v rodni dobi
 - potrebo po opravljanju mesečnih testov nosečnosti, tudi če ima bolnica amenorejo
 - potrebo po ustrezni kontracepcijski zaščiti med zdravljenjem in 24 mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom Erivedge
 - naj bolnice med zdravljenjem in 24 mesecev po končanem zdravljenju z zdravilom Erivedge ne dojijo
- Informacije za moške
 - potreba po uporabi kondoma pri spolnih odnosih z žensko partnerko med zdravljenjem in 2 meseca po končanem zdravljenju z zdravilom Erivedge
 - naj ne darujejo sperme med zdravljenjem in še 2 meseca po zaključku zdravljenja
- Potrebo po obveščanju bolnikov, da morajo takoj poročati svojemu lečečemu zdravniku, če gre za sum na nosečnost pri bolnici ali če gre za sum na nosečnost pri partnerki bolnika
 - zdravstveni delavec mora oceniti status nosečnosti, svetovati bolniku glede teratogenih tveganj in napotiti bolnika na posvet k zdravniku specialistu
 - zdravstveni delavec mora o potrjenih nosečnostih obveščati imetnika dovoljenja za promet
- Opozorilo za bolnike, da vrnejo neporabljenje kapsule po končanem zdravljenju (ravnanje z zdravilom je odvisno od lokalnih zahtev)
- Opozorilo za bolnike, naj ne darujejo krvi med zdravljenjem in 24 mesecev po zaključku zdravljenja.

Seznam za svetovanje

- Seznam za svetovanje se lahko uporablja kot navodilo za zdravnike za obveščanje in izobraževanje bolnikov o teratogenih tveganjih zdravila Erivedge.

Izobraževalno gradivo za bolnike, npr. vodnik o zdravilu Erivedge, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Informacijo za bolnike glede teratogenih tveganj, povezanih z zdravilom Erivedge, in potrebo po izogibanju izpostavljenosti ploda zdravilu
- Potrebo po ustrezni kontracepciji in definicijo ustrezne kontracepcije
- Nacionalna ali druga ustrezna posebna navodila glede predpisovanja in izdajanja zdravila Erivedge
- Opozorilo, da zdravila Erivedge ne smejo dati drugim
- Informacijo glede odstranjevanja neuporabljenega zdravila
- Potrebo po shranjevanju kapsul Erivedge nedosegljivo otrokom
- Da bolniki ne smejo darovati krvi med zdravljenjem in 24 mesecev po končanem zdravljenju
- Da bolnice ne smejo dojiti med zdravljenjem in 24 mesecev po končanem zdravljenju
- Da mora bolnik obvestiti zdravstvene delavce o katerem koli neželenem učinku
- Informacije za ženske v rodni dobi
 - opis programa za preprečevanje nosečnosti
 - potreba po ustrezni kontracepcijski zaščiti med zdravljenjem in 24 mesecev po končanem zdravljenju
 - test nosečnosti v največ 7 dneh pred pričetkom zdravljenja, mesečni testi nosečnosti med zdravljenjem, nadzorovani s strani zdravstvenih delavcev
 - potrebo po takojšnji prekinitvi zdravljenja z zdravilom Erivedge ob sumu na nosečnost
 - potrebo po takojšnjem poročanju bolnice svojemu lečečemu zdravniku glede suma na nosečnost
- Informacije za moške
 - potreba po uporabi kondoma, če je njihova spolna partnerka noseča ali v rodni dobi med zdravljenjem in 2 meseca po končanem zdravljenju z zdravilom Erivedge (tudi če je imel moški vazektomijo)
 - če njihova partnerka zanosi, naj takoj obvestijo svojega lečečega zdravnika
 - naj ne darujejo sperme med zdravljenjem in 2 meseca po zaključku zdravljenja

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Erivedge 150 mg trde kapsule
vismodegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg vismodegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne drobite, odpirajte ali žvečite
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Tveganje za hude prirojene napake
Ne uporabljajte med nosečnostjo in dojenjem
Upoštevati morate Program preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po končanem zdravljenju neporabljene kapsule vrnite

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/13/848/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

erivedge

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Erivedge 150 mg trde kapsule
vismodegib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 150 mg vismodegiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. **Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo**

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Kapsul ne drobite, odpirajte ali žvečite
Pred uporabo preberite priloženo navodilo
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Tveganje za hude prirojene napake
Ne uporabljajte med nosečnostjo in dojenjem
Upoštevati morate Program preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po končanem zdravljenju neporabljene kapsule vrnite

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET)

EU/1/13/848/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Erivedge 150 mg trde kapsule vismodegib

Zdravilo Erivedge lahko povzroči hude prirojene napake. Povzroči lahko tudi, da otrok umre, še preden se rodi ali kmalu po rojstvu. Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi. Upoštevajte nasvete o kontracepciji, opisane v tem navodilu.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Erivedge in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erivedge
3. Kako jemati zdravilo Erivedge
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Erivedge
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Erivedge in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Erivedge

Erivedge je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino vismodegib.

Za kaj uporabljamo zdravilo Erivedge

Zdravilo Erivedge uporabljamo za zdravljenje odraslih, ki imajo posebno vrsto kožnega raka, imenovano napredovali bazalnocelični karcinom. To zdravilo se uporabi, če se je rak:

- razširil v druge dele telesa (takšen rak imenujemo "metastatski" bazalnocelični karcinom),
- razširil v okoliške predele (takšen rak imenujemo "lokalno napredovali" bazalnocelični karcinom), zdravnik pa presodi, da zdravljenje z operacijo ali obsevanjem ni primerno.

Kako deluje zdravilo Erivedge

Bazalnocelični karcinom nastane, ko se DNK v normalnih kožnih celicah okvari in telo ne more okvare popraviti. Okvara lahko spremeni delovanje nekaterih beljakovin v teh celicah in okvarjene celice se spremenijo v rakave in začnejo rasti ter se deliti. Zdravilo Erivedge je zdravilo proti raku. Deluje tako, da vpliva na eno ključnih beljakovin, vpletenih v bazalnocelični karcinom. Tako lahko upočasni ali ustavi rast rakavih celic ali takšne celice uniči. Zaradi tega se kožni rak lahko zmanjša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Erivedge

Preberite posebna navodila zlasti glede učinkov zdravila Erivedge na nerojene otroke, ki ste jih prejeli od zdravnika.

Skrbno preberite in sledite navodilom iz Vodnika za bolnike, ki vam ga je dal zdravnik.

Ne jemljite zdravila Erivedge, če:

- ste **alergični** na vismodegib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- ste **noseči**, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila. Zdravilo Erivedge namreč lahko nerojenemu otroku škoduje ali povzroči, da umre;
- **dojite** ali načrtujete dojenje med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila. Ni namreč znano, ali lahko zdravilo Erivedge prehaja v materino mleko in škoduje otroku;
- bi lahko zanosili, pa ne morete ali nočete uporabljati potrebnih ukrepov za preprečitev nosečnosti, ki so navedeni v **Programu preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge**;
- jemljete tudi šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – zeliščno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije (glejte Druga zdravila in zdravilo Erivedge).

Več informacij glede zgoraj omenjenega lahko najdete v poglavjih “Nosečnost”, “Dojenje” in “Plodnost” ter “Kontracepcija – za moške in ženske”.

Ne vzemite tega zdravila, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste vzeli zdravilo Erivedge.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste vzeli zdravilo Erivedge, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate vprašanja o informacijah v tem odstavku:

- Med zdravljenjem in v 24 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila ne smete darovati krvi.
- Če ste moški, med zdravljenjem z zdravilom Erivedge in še 2 meseca po zadnjem odmerku ne smete darovati sperme.
- V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Erivedge so poročali o resnih kožnih reakcijah. Če opazite katerega od simptomov, opisanih v poglavju 4, prenehajte uporabljati zdravilo Erivedge in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- Tega zdravila ne dajajte nikomur. Po končanem zdravljenju neuporabljene kapsule vrnite, o čemer se lahko posvetujete z zdravnikom ali farmacevtom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Erivedge ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. Ni namreč znano, ali je to zdravilo v tej starostni skupini varno ali učinkovito. Zdravilo Erivedge lahko povzroči, da kosti prenehajo rasti, in vodi v prezgodnji nastop pubertete (pred 8 letom pri deklicah in pred 9 letom pri dečkih). To se lahko zgodi tudi po prenehanju jemanja zdravila Erivedge. V študijah s tem zdravilom na živalih so opažali težave z rastjo zob in kosti.

Druga zdravila in zdravilo Erivedge

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih kupili brez recepta, vitamine in zeliščna zdravila.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Erivedge ali povečajo verjetnost, da se pojavijo neželeni učinki. Zdravilo Erivedge lahko prav tako vpliva na delovanje drugih zdravil.

Še posebno pomembno je, da svojemu zdravniku poveste, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rifampicin – uporablja se za zdravljenje bakterijskih okužb
- karbamazepin, fenitoin – uporabljata se za zdravljenje epilepsije
- ezetimib in statine, kot so atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – uporabljajo se za zdravljenje zvišanega holesterola
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan
- topotekan – uporablja se pri nekaterih tipih rakov
- sulfasalazin – uporablja se za nekatere vnetne bolezni, in še posebej

- šentjanževko (*Hypericum perforatum*) – zeliščno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije, ker je ne smete jemati, med tem ko se zdravite z zdravilom Erivedge

Nosečnost

Ne jemljite zdravila Erivedge, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila. Zdravljenje morate prekiniti in svojega zdravnika nemudoma obvestiti, če vaša menstruacija zamuja ali mislite, da zamuja, ali je vaša menstrualna krvavitev nenavadna, ali sumite, da ste noseči. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Erivedge, morate zdravljenje prekiniti in nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Zdravilo Erivedge lahko povzroči hude prirojene napake. Povzroči lahko tudi, da še nerojeni otrok umre. Posebna navodila (Program preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge), ki vam jih bo dal vaš zdravnik, vsebujejo podatke zlasti o učinkih zdravila Erivedge na nerojenega otroka.

Dojenje

Med zdravljenjem in v 24 mesecih po zadnjem odmerku tega zdravila ne smete dojiti. Ni znano, ali lahko zdravilo Erivedge prehaja v materino meko in škoduje otroku.

Plodnost

Zdravilo Erivedge lahko poslabša zmožnost žensk, da bi imele otroke. Nekatere ženske, ki so jemale zdravilo Erivedge, niso imele več menstruacij. Če se vam to zgodi, ni znano, ali se vam bodo menstruacije vrnile. Posvetujte se z zdravnikom, če želite v prihodnosti imeti otroke.

Kontracepcija – za moške in ženske

Za ženske, ki jemljejo zdravilo Erivedge

Pred začetkom zdravljenja se z zdravnikom posvetujte o tem, ali je mogoče, da zanosite. Z zdravnikom se morate nujno posvetovati o tem, ali obstaja kakšno tveganje, da zanosite, tudi če menstruacij nimate več.

Če obstaja možnost, da bi zanosili:

- morate upoštevati previdnostne ukrepe, da med jemanjem zdravila Erivedge ne boste zanosili;
- uporabljajte 2 načina kontracepcije, en visokoučinkovit način in en pregradni način (glejte primere spodaj);
- kontracepcijo morate še naprej uporabljati 24 mesecev po zadnjem odmerku tega zdravila, ker lahko zdravilo Erivedge ostane v telesu še do 24 mesecev po zadnjem odmerku.

Priporočeni načini kontracepcije: z zdravnikom se posvetujte o tem, katera kontracepcijska metoda je za vas najprimernejša.

Uporabljajte enega od visoko učinkovitih načinov, na primer:

- kontracepcijsko depo injekcijo
- maternični vložek (spiralo ali IUV)
- kirurško sterilizacijo

Uporabljati morate tudi enega od pregradnih načinov, na primer:

- kondom (s spermicidom, če je na voljo)
- diafragmo (s spermicidom, če je na voljo)

Vaš zdravnik bo poskrbel, da boste opravili test nosečnosti:

- v največ 7 dneh pred začetkom zdravljenja – za izključitev morebitne že prisotne nosečnosti
- vsak mesec med zdravljenjem

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam med zdravljenjem ali v 24 mesecih po zadnjem odmerku zdravila zgodi kaj od naslednjega:

- mislite, da je kontracepcija zaradi kakršnega koli razloga odpovedala,

- izostanejo vam menstruacije,
- prenehate uporabljati kontracepcijo,
- morate zamenjati kontracepcijo.

Za moške, ki jemljejo zdravilo Erivedge

Zdravilo Erivedge lahko prehaja v seme. Med spolnim odnosom s partnerko vedno uporabite kondom (s spermicidom, če je na voljo), tudi če ste imeli vazektomijo. Tako morate ravnati med zdravljenjem in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila.

Med zdravljenjem in še 2 meseca po zadnjem odmerku tega zdravila ne smete darovati semena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Erivedge vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil, uporabo orodij ali strojev. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Erivedge vsebuje laktozo in natrij

Zdravilo Erivedge vsebuje vrsto sladkorja, ki se imenuje laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Erivedge

Pri jemanju zdravila Erivedge natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Jemanje tega zdravila

Priporočeni odmerek je ena kapsula vsak dan.

- Kapsulo zaužijte celo z nekaj vode.
- Kapsule ne drobite, odpirajte ali žvečite, da se izognete nenamerni izpostavljenosti vsebini kapsul.
- Zdravilo Erivedge lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Erivedge, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Erivedge, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Erivedge

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadoknadili izpuščen odmerek. Nadaljujte jemanje zdravila z naslednjim odmerkom po običajnem urniku.

Če ste prenehali jemati zdravilo Erivedge

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, sicer lahko postane vaše zdravljenje manj učinkovito.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Erivedge neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Erivedge lahko povzroči hude prirojene napake. Povzroči lahko tudi, da otrok umre še pred rojstvom ali kmalu po njem. Med jemanjem tega zdravila ne smete zanositi (glejte poglavje 2 "Ne jemljite zdravila Erivedge" in "Nosečnost", "Dojenje" in "Plodnost").

Drugi neželeni učinki so predstavljeni glede na resnost in pogostnost

Če kateri koli od teh neželenih učinkov postane hud, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- izostanek menstruacij pri ženskah v rodni dobi
- izguba teka in hujšanje
- utrujenost
- mišični krči
- driska
- izpadanje las (alopecija)
- izpuščaj
- spremenjeno okušanje ali popolna izguba okusa
- zaprtje
- bruhanje ali siljenje na bruhanje (slabost v želodcu)
- razdražen želodec ali prebavne motnje
- bolečina v sklepih
- bolečina (na splošno) ali bolečine v rokah, nogah
- srbenje

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v prsnem košu, hrbtu ali ob strani trupa
- pomanjkanje energije ali šibkost (astenija)
- izguba vode iz telesa (dehidracija)
- bolečine v mišicah, tetivah, vezeh, kosteh
- bolečine v želodcu
- izguba okusa
- nenormalna rast dlak
- izpadanje trepalnic (madaroza)
- spremembe v krvnih preiskavah, ki vključujejo zvišane vrednosti jetrnih testov ali zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze (beljakovine, ki se večinoma nahaja v mišicah)

Neznana pogostnost:

- prenehanje rasti kosti (prezgodnje zraščanje epifiz)
- prezgodnja puberteta
- okvara jeter
- resne kožne reakcije:
 - rdečkaste, tarčam podobne lise ali okrogle zaplate na trupu pogosto z mehurčki v njihovem središču, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh; preden se pojavijo, pogosto nastopijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)
 - razširjen izpuščaj, zvišana telesna temperatura in povečane bezgavke (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi – DRESS ali preobčutljivostna reakcija na zdravilo)
 - rdeč, luskast, razširjen izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura ob začetku zdravljenja (akutna generalizirana eksantemska pustuloza)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Erivedge

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in na škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke.
- Neuporabljene kapsule morate po končanem zdravljenju vrniti. To prepreči napačno uporabo in pomaga varovati okolje. Posvetujte se s farmacevtom ali zdravnikom glede tega, kam lahko vrnete zdravilo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Erivedge

- Učinkovina je vismodegib. Ena trda kapsula vsebuje 150 mg vismodegiba.
- Pomožne snovi so:
 - vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, natrijev lavrilsulfat, povidon (K29/32), natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), smukec in magnezijev stearat (glejte poglavje "Zdravilo Erivedge vsebuje laktozo in natrij")
 - ovojnica kapsule: rdeči železov oksid (E 172), črni železov oksid (E 172), titanov dioksid in želatina
 - tiskarsko črnilo: šelakova glazura in črni železov oksid (E 172)

Izgled zdravila Erivedge in vsebina pakiranja

Kapsule imajo neprozorno telo rožnate barve z oznako "150 mg" in siv pokrovček, na katerem je s črnim užitnim črnilom izpisana oznaka "VISMO". Na voljo so v plastenkah z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo po 28 kapsul. Vsako pakiranje vsebuje eno plastenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

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

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

V okviru Programa preprečevanja nosečnosti pri zdravljenju z zdravilom Erivedge bodo vsi bolniki prejeli Vodnik za bolnike.

Prosimo, pogledajte ta dokument za nadaljnje informacije.