

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erivedge 150 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține vismodegib 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 71,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Corp de culoare roz opac și capac gri opac, inscripționate cu cerneală neagră cu “150 mg” pe corp, respectiv cu „VISMO” pe capac. Capsula este de mărime 1 (dimensiuni 19,0 x 6,6 mm).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Erivedge este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- carcinom bazocelular metastazat simptomatic
- carcinom bazocelular avansat local, inadecvat pentru intervenție chirurgicală sau radioterapie (vezi pct. 5.1)

4.2 Doze și mod de administrare

Erivedge trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic specialist cu experiență în controlul indicației aprobate.

Doze

Doza recomandată este de o capsulă de 150 mg administrată o dată pe zi.

Omiterea dozelor

Dacă o doză este omisă, pacienții trebuie instruiți să nu ia doza omisă și să reia tratamentul cu următoarea doză programată.

Durata tratamentului

În studiile clinice, tratamentul cu Erivedge a fost continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Întreruperile de tratament, cu durata de până la 4 săptămâni, au fost permise în funcție de tolerabilitatea individuală.

Beneficiul continuării tratamentului trebuie evaluat în mod regulat, durata optimă a tratamentului variind pentru fiecare pacient în parte.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.2). Dintr-un număr total de 138 de pacienți incluși în 4 studii clinice în care Erivedge s-a administrat pentru tratamentul carcinomului bazocelular avansat, aproximativ 40% au fost pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și nu au fost observate diferențe globale între acești pacienți și pacienții mai tineri, în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Insuficiență renală

Nu este așteptat ca insuficiența renală ușoară și moderată să influențeze eliminarea vismodegibului și nu este necesară nicio ajustare a dozei. Datele disponibile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării reacțiilor adverse.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, al cărei grad este definit pe baza criteriilor pentru insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2) stabilite de Grupul de Lucru privind Disfuncția de Organ din cadrul Institutului Național de Cancer (NCI-ODWG):

- ușor: bilirubină totală (BT) $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSN), aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSN sau LSN $<$ BT $\leq 1,5 \times$ LSN, cu orice valoare a AST
- moderat: $1,5 \times$ LSN $<$ BT $<$ $3 \times$ LSN, cu orice valoare a AST
- sever: $3 \times$ LSN $<$ BT $<$ $10 \times$ LSN, cu orice valoare a AST

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Erivedge la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Din motive legate de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3), acest medicament nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Erivedge este destinat administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Pentru a evita expunerea accidentală a pacienților și a personalului medical, capsulele nu trebuie deschise.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Femei gravide sau care alăptează (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Femei aflate la vârsta fertilă care nu respectă condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Moarte embrio-fetală sau malformații congenitale severe

Erivedge poate cauza moarte embrio-fetală sau malformații congenitale severe dacă este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.6). Inhibitorii căii Hedgehog (vezi pct. 5.1), cum este vismodegib, s-au dovedit a fi embriotoxici și/sau teratogeni la mai multe specii de animale și pot cauza malformații severe, inclusiv anomalii cranio-faciale, defecte ale liniei mediane și ale membrilor (vezi pct. 5.3). Erivedge nu trebuie utilizat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Criterii pentru o femeie aflată în perioada fertilă (FPF)

O FPF se definește, în Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge, ca:

- o femeie matură din punct de vedere sexual care
 - a avut menstruație oricând în ultimele 12 luni consecutive,
 - nu a fost supusă unei histerectomii sau unei ovariectomii bilaterale, sau o femeie care nu prezintă insuficiență ovariană prematură permanentă confirmată medical,
 - nu prezintă genotipul XY, sindromul Turner sau agenezie uterină,
 - devine amenoreică după ce a urmat un tratament pentru cancer, inclusiv tratamentul cu Erivedge.

Consiliere

Pentru o FPF

Erivedge este contraindicat la o FPF care nu respectă condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge.

O FPF trebuie să înțeleagă că:

- Erivedge prezintă risc teratogen asupra fătului,
- Ea nu trebuie să utilizeze Erivedge dacă este gravidă sau intenționează să rămână gravidă,
- Ea trebuie să efectueze, sub îndrumarea personalului medical, un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ, cu cel mult 7 zile înaintea începerii tratamentului cu Erivedge,
- Ea trebuie să efectueze un test de sarcină al cărui rezultat să fie negativ, în fiecare lună în timpul tratamentului, chiar dacă a devenit amenoreică,
- Ea nu trebuie să rămână gravidă în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze din acest medicament,
- Ea trebuie să fie capabilă să respecte măsurile de contracepție eficiente,
- Ea trebuie să utilizeze două metode de contracepție recomandate (vezi pct. “Contracepția” de mai jos și pct. 4.6) în timpul tratamentului cu Erivedge, cu excepția cazului în care se angajează să nu aibă contacte sexuale (abstinență),
- Ea trebuie să se adreseze personalului medical dacă oricare dintre următoarele situații are loc în timpul tratamentului sau în decursul a 24 luni de la administrarea ultimei doze a tratamentului:
 - Dacă rămâne gravidă sau suspectează, din orice motiv, că este gravidă,
 - Dacă constată absența menstruației,
 - Dacă încetează să utilizeze metodele de contracepție, cu excepția cazului în care se angajează să nu aibă contacte sexuale (abstinență),
 - Dacă are nevoie să schimbe metoda de contracepție în timpul tratamentului,
- Ea nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze din acest medicament.

Pentru bărbați

Vismodegib se regăsește în lichidul seminal. Pentru a evita posibilitatea expunerii fetale în timpul sarcinii, un pacient bărbat trebuie să înțeleagă că:

- Erivedge prezintă risc teratogen asupra fătului, dacă are contacte sexuale neprotejate cu o femeie gravidă,
- El trebuie să utilizeze întotdeauna metodele de contracepție recomandate (vezi pct. “Contracepția” de mai jos și pct. 4.6),
- El se va adresa personalului medical dacă partenera sa rămâne gravidă în timpul tratamentului acestuia cu Erivedge sau în decurs de 2 luni după administrarea ultimei doze din acest medicament.

Pentru personalul medical (HCP)

Personalul medical trebuie să educe pacienții astfel încât aceștia să înțeleagă și să accepte toate condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge.

Contracepția

FPF

Pacientele trebuie să utilizeze două metode de contracepție recomandate, inclusiv o metodă cu eficiență ridicată și o metodă de barieră, în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze din acest medicament (vezi pct. 4.6).

Bărbați

Pacienții trebuie să utilizeze întotdeauna un prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil), chiar și în cazul în care acesta a efectuat o vasectomie, atunci când are contacte sexuale cu partenera sa, în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze din acest medicament (vezi pct. 4.6).

Testarea sarcinii

O FPF trebuie să efectueze un test de sarcină supervizat medical, sub îndrumarea personalului medical, cu cel mult 7 zile înaintea inițierii tratamentului și în fiecare lună, în timpul tratamentului. Testele de sarcină trebuie să aibă o sensibilitate minimă de 25 mili UI/ml, în funcție de disponibilitatea lor la nivel local. Pacientele care prezintă amenoree în timpul tratamentului cu Erivedge trebuie să continue testarea lunară a sarcinii pe tot parcursul tratamentului.

Restricții privind prescrierea și eliberarea pentru FPF

Prima prescriere și eliberare de Erivedge trebuie să aibă loc în decurs de maxim 7 zile de la efectuarea unui test de sarcină al cărui rezultat a fost negativ (data efectuării testului de sarcină = ziua 1). Prescripțiile medicale cu Erivedge trebuie limitate la 28 de zile de tratament, iar continuarea tratamentului trebuie să necesite o nouă prescripție medicală.

Materiale educaționale

Pentru a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să evite expunerea embrională și fetală la Erivedge, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educaționale (Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge) pentru a evidenția riscurile potențiale asociate utilizării Erivedge.

Efectele asupra dezvoltării postnatale

La pacienții copii și adolescenți tratați cu Erivedge s-au raportat fuziunea prematură a epifizelor și pubertatea precoce. Datorită timpului de înjumătățire prin eliminare prelungit, aceste evenimente pot continua sau progresa după oprirea utilizării medicamentului. A fost demonstrat că vismodegib produce modificări severe ireversibile asupra creșterii dinților (degenerare/necroza odontoblaștilor, formarea de chisturi cu lichid în pulpa dentară, calcifierea canalului radicular și hemoragie) și asupra închiderii cartilajului de creștere epifizar, la diferite specii de animale. Rezultatele cu privire la fuziunea prematură a epifizelor indică un risc potențial de oprire a creșterii în înălțime și deformări ale dinților la sugari și copii (vezi pct. 5.3).

Donarea de sânge

Pacienții nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament.

Donarea de spermă

Pacienții bărbați nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze de medicament.

Interacțiuni

Tratamentul concomitent cu inductori puternici ai CYP (de exemplu rifampicină, carbamazepină sau fenitoină) trebuie evitat deoarece nu poate fi exclus riscul de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității vismodegibului (vezi, de asemenea, pct. 4.5).

Reacții adverse cutanate severe

În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând cazuri de sindrom Stevens-Johnson/Necroliză Toxică Epidermală (SSJ/NTE), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Dacă la administrarea de vismodegib pacientul a dezvoltat una dintre aceste reacții, tratamentul cu vismodegib nu trebuie să fie reinițiat la acest pacient, în niciun moment.

Excipienți

Capsulele de Erivedge conțin lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra vismodegibului

Nu sunt așteptate interacțiuni farmacocinetice (FC) semnificative clinic între vismodegib și agenții de creștere a pH-ului. Rezultatele provenite dintr-un studiu clinic au demonstrat o scădere cu 33% a concentrațiilor fracției libere a vismodegib după 7 zile de tratament concomitent cu rabeprazol (un inhibitor de pompă de protoni) administrat în doză de 20 mg, cu 2 ore înaintea administrării vismodegib. Nu se așteaptă ca această interacțiune să fie semnificativă clinic.

Nu sunt așteptate interacțiuni FC semnificative clinic între vismodegib și inhibitorii CYP450. Rezultatele provenite dintr-un studiu clinic au demonstrat o creștere cu 57% a concentrațiilor fracției libere a vismodegib după 7 zile de tratament concomitent cu o doză de 400 mg fluconazol (un inhibitor moderat al CYP2C9) administrată zilnic, dar nu se așteaptă ca această interacțiune să fie semnificativă clinic. Itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A4) în doză de 200 mg pe zi nu a influențat ASC_{0-24 ore} a vismodegib după 7 zile de tratament concomitent la voluntari sănătoși.

Nu sunt așteptate interacțiuni FC semnificative clinic între vismodegib și inhibitorii gp-P. Rezultatele dintr-un studiu clinic desfășurat la voluntari sănătoși au demonstrat că nu există interacțiuni FC semnificative clinic între vismodegib și itraconazol (un inhibitor puternic al glicoproteinei P).

Atunci când vismodegib este administrat concomitent cu inductori ai CYP (rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare), expunerea la vismodegib poate fi scăzută (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Efectele vismodegibului asupra medicamentelor administrate concomitent

Steroizi contraceptivi

Rezultatele studiului privind interacțiunile medicament-medicament efectuat la pacienții cu cancer au demonstrat că expunerea sistemică la etinilestradiol și noretindronă nu se modifică atunci când acestea se administrează concomitent cu vismodegib. Cu toate acestea, studiul privind interacțiunile s-a desfășurat pe o perioadă de numai 7 zile și nu poate fi exclus faptul că, în cazul tratamentului îndelungat cu vismodegib, acesta din urmă acționează ca un inductor al enzimelor care metabolizează steroizii contraceptivi. Inducția poate determina scăderi ale expunerii sistemice a steroizilor contraceptivi și poate scădea astfel eficacitatea contraceptivelor.

Efectele asupra enzimelor și transportorilor specifici

Studiile *in vitro* indică faptul că vismodegib are potențialul de a se comporta ca un inhibitor al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP). Datele privind interacțiunea *in vivo* nu sunt disponibile. Nu poate fi exclus ca vismodegib să determine creșterea expunerii la medicamentele transportate de această proteină, cum sunt rosuvastatină, topotecan și sulfasalazină. Administrarea concomitentă cu aceste medicamente trebuie efectuată cu atenție deoarece poate fi necesară ajustarea dozei.

Nu sunt așteptate interacțiuni FC semnificative clinic între vismodegib și substraturile citocromului CYP450. *In vitro*, CYP2C8 a fost cea mai sensibilă izoformă CYP în ceea ce privește inhibiția acesteia de către vismodegib. Cu toate acestea, rezultatele studiului privind interacțiunile efectuat la pacienții cu cancer au demonstrat că expunerea sistemică la rosiglitazonă (un substrat pentru CYP2C8) nu se modifică atunci când aceasta se administrează concomitent cu vismodegib. Prin urmare, *in vivo*, inhibiția enzimelor CYP de către vismodegib poate fi exclusă.

In vitro, vismodegib este un inhibitor al OATP1B1. Nu poate fi exclus faptul că vismodegib poate crește expunerea la substraturile OATP1B1 cum sunt bosentan, ezetimib, glibenclamidă, repanglinidă, valsartan și statine. În special, o atenție sporită este necesară dacă vismodegib este administrat în asociere cu o statină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă (FPF)

Femeile care utilizează Erivedge nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze a acestui medicament, din cauza riscului de moarte embrio-fetală sau a malformațiilor congenitale severe determinate de vismodegib (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Erivedge este contraindicat la FPF care nu respectă condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge.

În cazul apariției sarcinii sau absenței menstruației

Dacă pacienta rămâne gravidă, constată absența menstruației sau suspectează, din orice motiv, că este gravidă, trebuie să-și informeze imediat medicul curant.

Absența îndelungată a menstruației în timpul tratamentului cu Erivedge presupune existența unei sarcini, până la evaluarea și confirmarea medicală ulterioară.

Contracepția la femei și bărbați

Femei aflate în perioada fertilă (FPF)

FPF trebuie să se conformeze măsurilor contraceptive eficiente. Ea trebuie să utilizeze două metode de contracepție recomandate, inclusiv o metodă cu eficiență ridicată și o metodă de barieră, în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament. FPF la care menstruațiile sunt neregulate sau absente, trebuie să urmeze toate sfaturile privind contracepția eficace.

Bărbați

Vismodegib se regăsește în lichidul seminal. În timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze din cadrul tratamentului, pentru a evita posibilitatea expunerii fetale în timpul sarcinii, pacienții bărbați trebuie să utilizeze întotdeauna prezervativul (cu spermicid, dacă este disponibil) atunci când au contacte sexuale cu o femeie, chiar și după vasectomie.

Sunt recomandate următoarele metode de contracepție cu eficiență ridicată:

- Injecția hormonală cu efect depot,
- Sterilizare a trompelor uterine,
- Vasectomia,
- Dispozitivul intrauterin (DIU).

Sunt recomandate următoarele metode de barieră:

- Orice prezervativ masculin (cu spermicid, dacă este disponibil),
- Diafragma (cu spermicid, dacă este disponibilă).

Sarcina

Erivedge poate cauza moarte embrion-fetală sau malformații congenitale severe atunci când este administrat la o femeie gravidă (vezi pct. 4.4). S-a demonstrat că inhibitorii căii Hedgehog (vezi pct. 5.1), cum este vismodegib, sunt embriotoxici și/sau teratogeni la mai multe specii de animale și pot cauza malformații severe, inclusiv anomalii cranio-faciale, defecte ale liniei mediane și defecte ale membrilor (vezi pct. 5.3). În cazul apariției sarcinii la o femeie aflată sub tratament cu Erivedge, tratamentul trebuie oprit imediat.

Alăptarea

Nu se cunoaște măsura în care Erivedge se excrează în laptele uman. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament, din cauza potențialului acestuia de a determina tulburări grave de dezvoltare (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Fertilitatea

Fertilitatea la om poate fi afectată de tratamentul cu Erivedge (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc informații privind reversibilitatea afectării fertilității. Suplimentar, la FPF incluse în studiile clinice a fost observată amenoreea (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului cu Erivedge, strategiile de conservare a fertilității trebuie discutate cu FPF.

Nu este așteptată afectarea fertilității la bărbați (vezi pct 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Erivedge nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) care au apărut la $\geq 30\%$ dintre pacienți, au fost spasmele musculare (74,6%), alopecia (65,9%), disgeuzia (58,7%), scăderea ponderală (50,0%), fatigabilitatea (47,1%), greața (34,8%) și diareea (33,3%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

RA sunt prezentate în tabelul 1 de mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de frecvența absolută.

Frecvențele sunt definite astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

În fiecare grup de frecvență, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Siguranța Erivedge a fost evaluată în studii clinice cu 138 de pacienți tratați pentru carcinom bazocelular avansat (CBCa), care include atât CBC metastazat (CBCm) cât și CBC avansat local (CBCal). În patru studii clinice deschise, de fază 1 și 2, pacienții au fost tratați cu cel puțin o doză de Erivedge administrat ca monoterapie, în doze ≥ 150 mg. În studiile clinice, dozele > 150 mg nu au determinat concentrații plasmatice mai ridicate, iar pacienții cărora li s-au administrat doze > 150 mg au fost incluși în analiză. În plus, siguranța a fost evaluată într-un studiu efectuat după autorizare, care a înrolat 1215 pacienți cu CBCa evaluabili din punct de vedere al siguranței și tratați cu doza de

150 mg. În general, profilul de siguranță observat a fost uniform în rândul pacienților cu CBCm și la cei cu CBCla și în studiile clinice, așa cum este descris mai jos.

Tabel 1 RA apărute la pacienții tratați cu Erivedge

Clasificarea MedDRA pe ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine			pubertate precoce****
Tulburări metabolice și de nutriție	scădere a apetitului	deshidratare	
Tulburări ale sistemului nervos	disgeuzie ageuzie	hipogeuzie	
Tulburări gastro-intestinale	greață diaree constipație vărsături dispepsie	durere în partea superioară a abdomenului durere abdominală	
Tulburări hepatobiliare		valori crescute ale enzimelor hepatice**	leziune hepatică indusă medicamentos*****
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	alopecie prurit erupție cutanată tranzitorie	madaroză creștere anormală a părului	sindromul Stevens-Johnson (SSJ)/necroliză toxică epidermală (NTE)/reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA) *****
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	spasme musculare artralgie durere la nivelul extremităților	durere de spate durere musculo-scheletală la nivelul pieptului mialgie durere în flanc durere musculo-scheletală valori crescute ale creatin-fosfokinazei***	fuziunea prematură a epifizelor*****

Clasificarea MedDRA pe ASO	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	amenoree*		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	scădere ponderală fatigabilitate durere	astenie	

Toate raportările au la bază RA de toate gradele, în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 3.0, cu excepția cazurilor în care este precizat altfel.

*Din cele 138 de pacienți cu CBC avansat, 10 au fost FPF. La 3 dintre acestea a fost raportată amenoreea (30%). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dicționar medical pentru activități de reglementare).

**Include termenii preferați: rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului, creștere a bilirubinei din sânge, creștere a gama-glutamil transferazei, creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei, creștere a valorii serice a fosfatazei alcaline, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice.

*** Observate la pacienții dintr-un studiu efectuat după autorizare, care a inclus 1215 pacienți care au putut fi evaluați din punct de vedere al siguranței tratamentului.

**** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri individuale la pacienții cu meduloblastom (vezi pct. 4.4)

***** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate la pacienți cazuri de leziune hepatică indusă medicamentos.

***** În timpul perioadei de după punerea pe piață, au fost raportate la pacienți cazuri de RACS (incluzând SSJ/NTE, sindrom DRESS și PEGA).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Erivedge a fost administrat în doze de 3,6 ori mai mari decât doza zilnică recomandată, de 150 mg. Nu s-au observat creșteri ale concentrației plasmatice de vismodegib sau fenomene de toxicitate în decursul acestor studii clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, cod ATC: L01XJ01.

Mecanism de acțiune

Vismodegib este un inhibitor de dimensiuni mici al căii Hedgehog, destinat administrării orale. Semnalizarea căii Hedgehog cu ajutorul proteinei transmembranare Smoothened (SMO) conduce la activarea și localizarea nucleară a factorilor de transcripție ai oncogenelor asociate gliomului (GLI) și la inducția genelor țintă pentru calea Hedgehog. Multe dintre aceste gene sunt implicate în proliferare, supraviețuire și diferențiere celulară. Vismodegib se leagă de proteina SMO și o inhibă, blocând astfel transducția semnalului Hedgehog.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul clinic pivot ERIVANCE BCC (SHH4476g) a fost un studiu de cohortă de tip 2, multicentric, internațional, cu un singur braț. CBC metastazat a fost definit ca CBC care s-a extins dincolo de piele, la alte părți ale corpului, inclusiv noduli limfatici, plămâni, oase și/sau organe interne. Pacienții cu CBCla au prezentat leziuni cutanate inadecvate pentru intervenția chirurgicală (inoperabile, sau pentru care intervenția chirurgicală ar fi condus la o deformare substanțială sau la morbiditate) și leziuni în

cazul cărora radioterapia nu a avut succes, a fost contraindicată sau inadecvată. Înaintea înrolării în studiu, diagnosticarea CBC a fost confirmată histologic. Pacienții cu sindromul Gorlin, care au prezentat cel puțin o leziune caracteristică pentru CBCa și au îndeplinit criteriile de includere, au fost eligibili pentru a participa în studiu. Tratamentul pacienților a constat în administrarea orală zilnică a unei doze de 150 mg Erivedge.

Vârsta mediană a populației evaluabile din punct de vedere al eficacității a fost 62 de ani (46% dintre aceștia având peste 65 de ani), 61% dintre aceștia fiind bărbați și 100% rasă albă. În cohorta de pacienți cu CBCm, 97% dintre pacienți urmaseră diverse terapii precum intervenții chirurgicale (97%), radioterapie (58%) sau tratamente sistemice (30%). În cohorta de pacienți cu CBCla (n = 63), 94% dintre pacienți urmaseră diverse terapii precum intervenții chirurgicale (89%), radioterapie (27%) și tratamente sistemice/topice (11%). Durata mediană de tratament a fost de 12,9 luni (a variat între 0,7 și 47,8 luni).

Criteriul final primar a fost rata de răspuns obiectiv (ORR), așa cum a fost evaluată de către un grup independent de evaluare (IRF), așa cum este prezentat în Tabelul 2. Răspunsul obiectiv a fost definit ca răspunsul parțial sau complet, determinat în urma a două evaluări consecutive, efectuate la distanță de cel puțin 4 săptămâni. În cohorta de pacienți cu CBCm, răspunsul tumoral a fost evaluat în conformitate cu Criteriile de evaluare a răspunsului la tumori solide (RECIST) versiunea 1.0. În cohorta de pacienți cu CBCla, răspunsul tumoral a fost evaluat pe baza aprecierii vizuale a tumorii externe și ulcerăției, imagisticii tumorii (acolo unde a fost posibil) și a biopsiei acesteia. Un pacient a fost considerat respondent în cohorta de pacienți cu CBCla dacă nu a prezentat progresia bolii, iar cel puțin unul dintre următoarele criterii a fost îndeplinit: (1) reducerea cu $\geq 30\%$ a dimensiunii tumorii [suma celor mai lungi diametre (SLD)] de la momentul inițial, în cazul leziunilor țintă, observată cu ajutorul radiografiei; (2) reducerea cu $\geq 30\%$ a SLD de la momentul inițial, în cazul leziunilor țintă, pe baza aprecierii vizuale; (3) rezoluția completă a ulcerățiilor tuturor leziunilor țintă. Datele importante sunt prezentate în Tabelul 2:

Tabel 2 Rezultatele privind eficacitatea în cazul tratamentului cu Erivedge din studiul clinic SHH4476g (perioadă de urmărire de 21 de luni conform IRF și 39 de luni conform evaluării de către investigator, după înrolarea ultimului pacient): pacienți evaluabili din punctul de vedere al eficacității*†

	Evaluare de către IRF		Evaluare de către investigator	
	CBCm (n = 33)	CBCla** (n = 63)	CBCm (n = 33)	CBCla** (n = 63)
Respondenți Î 95% pentru răspunsul global	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%)
Răspuns complet	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Răspuns parțial	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Boală stabilă	20	22	14	15
Boală progresivă ‡	1	8	2	6
Durata mediană a răspunsului (luni) (Î 95%)	7,6 (5,5, 9,4)	9,5 (7,4, 21,4)	14,8 (5,6, 17,0)	26,2 (9,0, 37,6)
Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (luni) (Î 95%)	9,5 (7,4, 11,1)	9,5 (7,4, 14,8)	9,3 (7,4, 16,6)	12,9 (10,2, 28,0)
OS mediană (luni) (Î 95%)			33,4 (18,1, NE)	NE (NE, NE)
Rata supraviețuirii la 1 an (Î 95%)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = nu este estimabil

*Populația evaluabilă din punct de vedere al eficacității este definită ca totalitatea pacienților înrolați cărora li s-a administrat orice cantitate din Erivedge și pentru care rezultatul examinării țesutului arhivat sau a biopsiei de la începutul tratamentului, de către medicul anatomopatolog independent, a fost caracteristic pentru CBC.

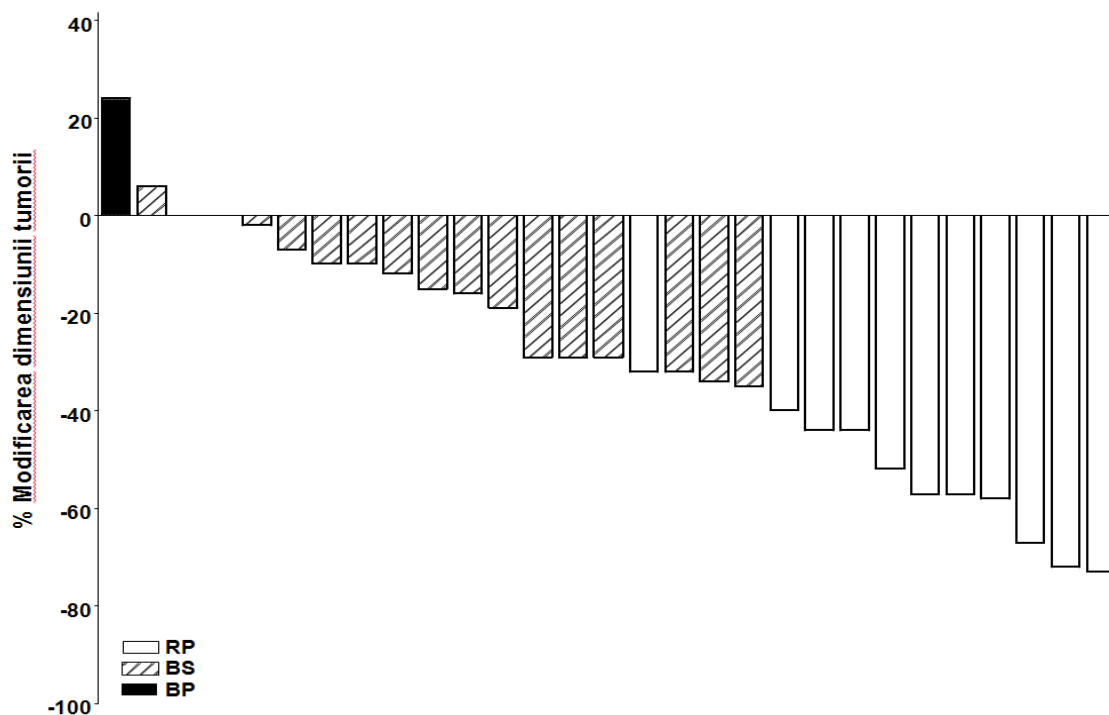
† Datele care nu au putut fi evaluate/lipsește au inclus 1 pacient cu CBCm și 4 pacienți cu CBCla.

‡ Progresia bolii în cohorta de pacienți cu CBCla este definită ca îndeplinind unul dintre următoarele criterii: (1) creșterea cu $\geq 20\%$ a sumei diametrelor celor mai lungi ale leziunilor țintă (determinate fie cu ajutorul radiografiei, fie pe baza aprecierii vizuale a dimensiunii) (2) Ulcerații noi ale leziunilor țintă care nu prezintă semne de vindecare în decurs de cel puțin 2 săptămâni, (3) Leziuni noi determinate cu ajutorul radiografiei sau a examinării fizice, (4) Progresia leziunilor non-țintă conform RECIST.

**54% dintre pacienții cu CBCla nu au prezentat semne ale CBC la 24 de săptămâni.

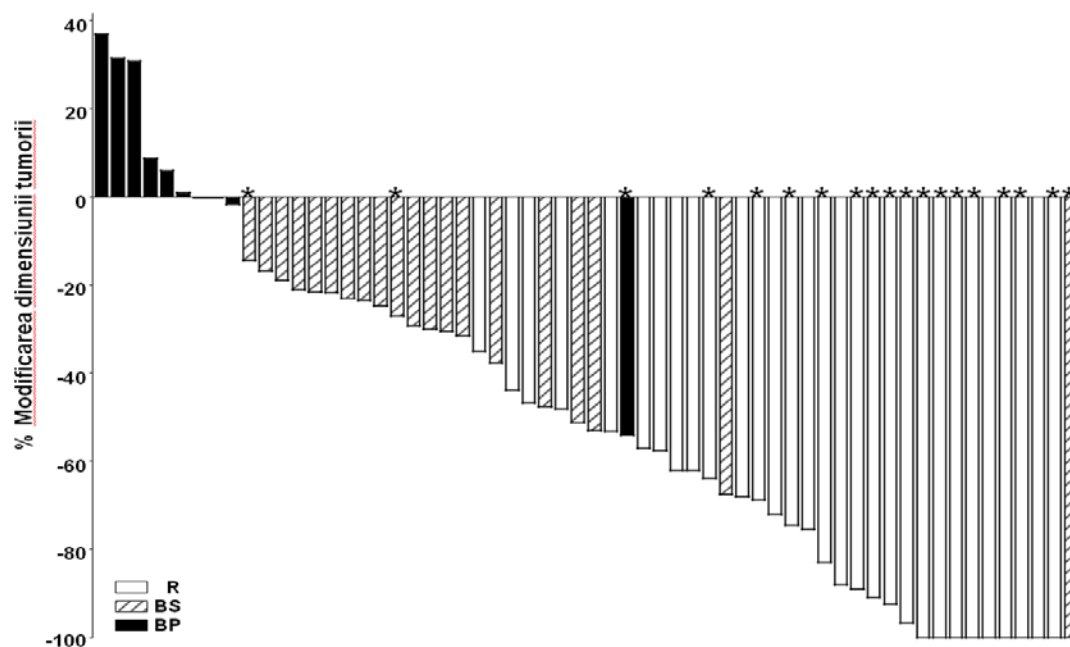
Așa cum este indicat în graficele în cascadă din figurile 1 și 2 care descriu reducerea maximă a dimensiunii leziunii (leziunilor) pentru fiecare pacient, majoritatea pacienților din ambele cohorte au prezentat micșorarea tumorii, conform evaluării IRF.

Figura 1 Cohorta de pacienți cu CBC metastazat în studiul clinic SHH4476g



Notă: Dimensiunea tumorii este determinată de suma celor mai mari diametre ale leziunilor țintă. BP = boală progresivă, BS = Boală stabilă, RP = răspuns parțial. 3 pacienți au prezentat cel mai bun procent de modificare a dimensiunii tumorii de 0; aceștia sunt reprezentați în figură de barele pozitive cele mai mici. Patru pacienți au fost excluși din figură: 3 pacienți cu boală stabilă au fost evaluați numai pentru leziunile non-țintă iar 1 pacient nu a fost evaluabil.

Figura 2 Cohorta de pacienți cu CBC avansat local din studiul clinic SHH4476g



Notă: Dimensiunea tumorii este determinată de suma celor mai mari dimensiuni ale leziunilor țintă. BP = boală progresivă, BS = Boală stabilă, R = răspuns, * = rezoluția completă a ulcerăției/ulcerațiilor. Evaluarea răspunsului a fost bazată pe un criteriu final de evaluare complex, definit mai sus. La patru pacienți nu s-a efectuat măsurarea leziunii și nu au fost incluși în schemă.

Timpul până la reducerea maximă a tumorii

Conform evaluării IRF, în rândul pacienților care au prezentat reducerea tumorii, timpul median până la reducerea maximă a tumorii a fost de 5,6 și 5,5 luni la pacienții cu CBCla, respectiv la cei cu CBCm. Conform evaluării investigatorului, timpul median până la reducerea maximă a tumorii a fost de 6,7 și 5,5 luni la CBCla, respectiv la cei cu CBCm.

Electrofiziologia cardiacă

Într-un studiu complet privind intervalul QTc, efectuat la 60 de pacienți sănătoși, administrarea de Erivedge în doze terapeutice nu a avut niciun efect asupra intervalului QTc.

Rezultatele studiilor post-aprobare

Un studiu clinic de fază II, deschis, non-comparativ, multicentric, post-aprobare (MO25616) a fost efectuat la 1232 pacienți cu CBC avansat, dintre care 1215 cu CBCal (n = 1119) sau CBCm (n = 96) au putut fi evaluați din punct de vedere al eficacității și siguranței. CBCal a fost definit drept leziuni cutanate pentru care nu se putea interveni chirurgical (inoperabile sau în cazul cărora intervenția chirurgicală ar fi determinat un grad semnificativ de deformitate) și pentru care radioterapia a fost fie ineficientă, fie contraindicată. CBC metastazat a fost definit ca metastaze la distanță confirmate histologic. Înainte de înrolare, diagnosticul de CBC a fost confirmat histologic. Pacienților li s-a administrat zilnic tratament cu Erivedge în doză 150 mg, administrată oral.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 72 de ani. Majoritatea pacienților au fost de sex masculin (57%); 8% au avut CBCm, iar 92% CBCal. În cohorta de pacienți cu boală metastazată, majoritatea pacienților au fost tratați anterior, inclusiv chirurgical (91%), prin radioterapie (62%) și terapie sistemică (16%). În cohorta de pacienți cu boală avansată local, majoritatea pacienților au fost tratați anterior, inclusiv chirurgical (85%), prin radioterapie (28%) și terapie sistemică (7%). Durata mediană a tratamentului a fost de 8,6 luni (interval, 0 – 44,1).

Dintre pacienții din populația cu boală măsurabilă și confirmată histologic care a putut fi evaluată din punct de vedere al eficacității, 68,5% din cohorta CBCal și 36,9% din cohorta CBCm au prezentat răspuns la tratament, conform RECIST v1.1. La pacienții cu răspuns confirmat (parțial sau complet), durata mediană a răspunsului a fost de 23,0 luni (ÎI 95%: 20,4 – 26,7) în cohorta CBCal și 13,9 luni (ÎI 95%: 9,2 - NE) în cohorta CBCm. Răspunsul complet a fost obținut la 4,8% dintre pacienții din cohorta CBCm și 33,4% din cohorta CBCal. Răspunsul parțial a fost obținut la 32,1% dintre pacienții din cohorta CBCm și 35,1% din cohorta CBCal.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Erivedge la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinom bazocelular (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Erivedge este un compus cu permeabilitate mare și solubilitate mică în apă (SCB clasa 2). Biodisponibilitatea medie absolută după administrarea unei singure doze de Erivedge (CV%) este de 31,8 (14,5)%. Absorbția este un proces saturabil, fapt dovedit de lipsa creșterii proporționale a dozei odată cu expunerea, după administrarea unei singure doze de 270 mg și, respectiv de 540 mg Erivedge. În condiții relevante clinic (la starea de echilibru), FC vismodegibului nu este influențată de ingerarea de alimente. Prin urmare, Erivedge poate fi administrat fără să se țină cont de mese.

Distribuție

Volumul de distribuție al vismodegibului este mic, variind de la 16,4 la 26,6 l. *In vitro*, la concentrații relevante clinic, legarea vismodegibului de proteinele plasmatică umane este mare (97%). Vismodegib se leagă atât de albumina serică umană, cât și de alfa-1-acid-glicoproteina (AAG). *In vitro*, la concentrații relevante clinic, legarea de AAG este un proces saturabil. *Ex vivo*, legarea de proteinele plasmatică la pacienți este > 99%. Concentrațiile de vismodegib sunt puternic corelate cu valorile

plasmatică ale AAG, fapt sugerat de fluctuațiile paralele ale AAG și ale vismodegibului total în timp, și de valorile plasmatică scăzute, la un nivel constant, ale formei nelegate a vismodegibului.

Metabolizare

Vismodegib este eliminat lent, printr-un proces care îmbină metabolizarea și excreția medicamentului ca substanță medicamentoasă nemodificată. Vismodegib se găsește predominant în plasmă, în concentrații ce depășesc 98% din totalul concentrațiilor circulante (incluzând metaboliții asociați). Căile de metabolizare ale vismodegibului la oameni includ oxidarea, glucuronoconjugarea și o clivare neobișnuită a inelului piridinic. Izoenzima CYP2C9 pare să contribuie la metabolizarea *in vivo* a vismodegibului.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze marcate radioactiv, vismodegib este absorbit și eliminat lent prin intermediul unui proces ce îmbină metabolizarea și excreția medicamentului ca substanță medicamentoasă nemodificată, majoritatea fiind recuperat din fecale (82% din doza administrată), iar 4,4% din doza administrată fiind recuperată din urină. Vismodegib și produșii de metabolizare asociați sunt eliminați, în principal, pe cale hepatică.

După administrarea zilnică, continuă, a unei singure doze, farmacocinetica vismodegibului pare să fie non-liniară, din cauza proceselor saturabile de absorbție și legare de proteine. După administrarea orală a unei singure doze, vismodegib prezintă un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 12 zile.

În cazul unei administrări zilnice, continue, timpul aparent de înjumătățire plasmatică al vismodegibului la starea de echilibru este estimat la 4 zile. După administrare zilnică, continuă, are loc o acumulare de 3 ori mai mare a concentrațiilor plasmatică totale de vismodegib.

In vitro, vismodegib inhibă UGT2B7 și nu poate fi exclus faptul că inhibiția poate avea loc *in vivo*, la nivelul intestinului.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Datele referitoare la pacienții vârstnici sunt limitate. În studiile clinice desfășurate la pacienții cu CBCa, 40% dintre pacienți au fost pacienți vârstnici (≥ 65 de ani). Analiza farmacocinetică populațională sugerează că vârsta nu a avut un impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrației de vismodegib la starea de echilibru.

Sex

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor combinate obținute de la 121 bărbați și 104 femei, sexul nu a părut să aibă vreun efect asupra farmacocineticii vismodegibului.

Rasă

Există date limitate la pacienții non-caucazieni. Deoarece numărul pacienților care nu au fost caucazieni a fost sub 3% din populația totală (6 negri, 219 caucazieni), rasa nu a fost evaluată ca o covariabilă în analiza farmacocinetică populațională.

Insuficiență renală

Excreția renală a vismodegib administrat pe cale orală este scăzută. Prin urmare, este puțin probabil ca insuficiența renală ușoară și moderată să aibă un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vismodegib. Analiza FC populațională la pacienți cu insuficiență renală ușoară (cu clearance-ul creatininei ajustat în funcție de suprafața corporală de 50 până la 80 ml/min, n=58) și moderată (cu clearance-ul creatininei ajustat în funcție de suprafața corporală de 30 până la 50 ml/min, n=16), a arătat că insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii vismodegib (vezi pct. 4.2). Datele disponibile privind pacienții cu insuficiență renală severă sunt foarte limitate.

Insuficiență hepatică

Căile principale de eliminare a vismodegib implică metabolismul hepatic și secreția biliară/intestinală. Într-un studiu clinic desfășurat la pacienți cu insuficiență hepatică (grad de afectare bazat pe valorile AST și bilirubinei totale ale pacientului), cărora li s-au administrat doze multiple de vismodegib, s-a demonstrat că, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (criterii conform NCI-ODWG, n=8), moderată (criterii conform NCI-ODWG, n=6) și severă (criterii conform NCI-ODWG, n=3), profilul farmacocinetic al vismodegibului a fost comparabil cu cel al pacienților cu funcție hepatică normală (n=9) (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Nu sunt date farmacocinetice suficiente la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță preclinic pentru Erivedge a fost evaluat la șoareci, șobolani și câini.

Toxicitatea la doze repetate

În general, tolerabilitatea la Erivedge evaluată în studii de toxicitate cu administrare în doze repetate, efectuate la șobolani și câini, a fost limitată la manifestări nespecifice de toxicitate, inclusiv scădere a creșterii în greutate și a consumului de alimente. Alte rezultate obținute în urma expunerilor relevante clinic au inclus modificări ale aspectului fecalelor; spasme musculare sau tremor; alopecie, umflare, hiperkeratoză foliculară și inflamarea pernulelor; și concentrații crescute de HDL și LDL-colesterol. La unii câini, la expuneri relevante clinic, au fost observate scăderi ale hematocritului sau ale numărului de trombocite; cu toate acestea, nu a fost evidențiat niciun efect principal asupra măduvei spinării la animalele afectate.

Carcinogenitate

Au fost efectuate studii de carcinogenitate la șoareci și șobolani. Potențialul carcinogen a fost identificat doar la șobolani și a fost limitat la tumori benigne ale foliculilor de păr, inclusiv pilomatricomul și respectiv, keratoacantomul, corespunzător unei creșteri de $\geq 0,1$ -ori și $\geq 0,6$ -ori a $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ la starea de echilibru față de doza recomandată la om. Tumorile benigne ale foliculilor de păr nu au fost raportate în studiile clinice cu Erivedge și relevanța acestui aspect la pacienți este incertă.

Mutagenitate

Nu a fost evidențiat un potențial genotoxic în cursul testelor *in vitro* (testele de mutageneză inversă bacteriană [Ames] și de aberații cromozomiale în limfocitele umane) sau în cursul testului *in vivo* al micronucleilor de la nivelul măduvei osoase la șobolan.

Fertilitate

În studiul cu durata de 26 de săptămâni privind fertilitatea la șobolan, au fost observate creșteri semnificative ale greutăților absolute ale veziculelor seminale și scăderi ale greutăților absolute ale prostatei. În plus, raportul dintre greutatea organului și greutatea corporală a fost semnificativ mai mare în cazul epididimului, extremității caudale a epididimului, testiculelor și veziculelor seminale. În același studiu, nu au existat aspecte histopatologice privind organele de reproducere masculine sau criteriile de evaluare a fertilității masculine, inclusiv procentul de motilitate al spermatozoizilor, în cazul administrării unei doze de 100 mg/kg și pe zi la sfârșitul fazei de administrare a dozelor sau de recuperare (corespunzător unei creșteri de 1,3 ori a $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ la starea de echilibru față de doza recomandată la om). În plus, în studiile cu durata de până la 26 săptămâni privind toxicitatea generală a vismodegibului, efectuate la șobolani și câini maturi din punct de vedere sexual, nu au fost observate efecte asupra organelor de reproducere masculine. Creșterea numărului de celule germinale degenerate și hipospermia la câinii imaturi din punct de vedere sexual observată la administrarea unei doze ≥ 50 mg/kg și zi în cadrul studiului privind toxicitatea generală, cu durata de 4 săptămâni, nu au putut fi asociate cu administrarea vismodegibului.

În studiul cu durata de 26 săptămâni privind fertilitatea la șobolan, efectele asociate vemurafenib asupra organelor de reproducere feminine, inclusiv scăderea implantărilor, creșterea procentului de

pierdere a embrionilor înainte de implantare și scăderea numărului de femele cu embrioni viabili, au fost observate în cazul administrării unei doze de 100 mg/kg și pe zi, imediat după întreruperea tratamentului. După o perioadă de recuperare de 16 săptămâni, nu au fost observate aspecte similare. Nu au fost observate modificări histopatologice corelate. Expunerea femelelor de șobolan la o doză de 100 mg/kg, corespunde unei creșteri de 1,2 ori a $ASC_{0-24 \text{ ore}}$ la starea de echilibru față de doza recomandată la om. În plus, în studiul privind toxicitatea generală a vismodegibului desfășurat pe o perioadă de 26 săptămâni, după administrarea unei doze de 100 mg/kg și pe zi, a fost observată o scădere a numărului de corpi luteali; efectul nu a fost reversibil la sfârșitul perioadei de recuperare de 8 săptămâni.

Teratogenitate

Într-un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală, în care s-a administrat vismodegib zilnic, în timpul organogenezei, la șobolani gestanți, vismodegib a traversat bariera placentară și s-a dovedit a fi extrem de toxic pentru făt. Au fost observate malformații, inclusiv anomalii cranio-faciale, prezența perineului deschis și absența și/sau lipirea degetelor, la feteșii de animale, în urma administrării unei doze ce corespunde la 20% expunere normală la starea de echilibru la pacienți și a fost observată o incidență de 100% a decesului embrionului la doze mai mari.

Dezvoltarea postnatală

Nu au fost efectuate studii dedicate evaluării potențialului vismodegibului de a afecta dezvoltarea postnatală. Cu toate acestea, defectele ireversibile asupra creșterii dinților și închiderii premature a lamei epifizare observate în studiile de toxicitate la șobolani, la expuneri relevante clinic, reprezintă riscuri pentru dezvoltarea postnatală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă (K29/32)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Talc
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Oxid negru de fer (E 172)
Oxid roșu de fer (E 172)
Dioxid de titan (E 171)
Gelatină

Cerneală de imprimare

Glazură de shellac
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din HDPE cu capac securizat pentru copii, care conține 28 capsule. Capacul flaconului este din polipropilenă. În interiorul capacului există un carton cerat acoperit cu folie de aluminiu. Fiecare cutie conține un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

La încheierea tratamentului, orice capsule neutilizate trebuie eliminate imediat de către pacient, în conformitate cu reglementările locale (dacă se aplică, de exemplu, prin restituirea capsulelor farmacistului sau medicului).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/848/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 iulie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamentele <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

• Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea produsului în fiecare Stat Membru al Uniunii Europene, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze, de comun acord cu Autoritatea Națională Competentă:

- Partea națională a Comunicării directe către profesioniștii din domeniul sănătății
- Metodologia de colectare a informațiilor despre utilizarea Erivedge și complianța cu Programul de Prevenire a Sarcinii și eficacitatea sa
- Formatul și conținutul materialelor pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienți

DAPP trebuie să distribuie, la lansarea produsului, o Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, care trebuie să conțină următoarele:

- Un text de bază, așa cum a fost agreat de Raportor
- Cerințele naționale specifice, așa cum au fost agreate cu Autoritatea Națională Competentă, referitor la:
 - Distribuirea produsului
 - Măsurile care să asigure că toate acțiunile necesare au fost îndeplinite înainte ca Erivedge să fie prescris și eliberat

DAPP trebuie să se asigure continuu că toți medicii care intenționează să prescrie Erivedge vor primi următoarele:

Informațiile despre produs

Cardul de atenționare pentru personalul medical

Materialul educațional pentru pacient, și anume Broșura

Ghidul de consiliere destinat pacientului

Cardul de atenționare destinat personalul medical trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Obligațiile profesioniștilor din domeniul sănătății referitoare la prescrierea de Erivedge
 - Necesitatea de a oferi consultanță completă și consiliere pacienților
 - Să se asigure că pacienții sunt capabili să respecte cerințele pentru utilizarea în siguranță a Erivedge
 - Necesitatea de a oferi pacienților materialele educaționale pentru pacienți
- Informații pentru femeile aflate în perioada fertilă
 - Necesitatea de a efectua teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului, chiar dacă pacienta are amenoree
 - Necesitatea unor măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de Erivedge
 - Să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de Erivedge
- Informații pentru bărbați
 - Necesitatea de a utiliza prezervative atunci când are contact sexual cu o parteneră în timpul tratamentului și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze de Erivedge
 - Să nu doneze spermă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze a acestui medicament
- Medicii trebuie să informeze pacienții că trebuie să raporteze imediat personalului medical care îi tratează dacă o sarcină este suspectată la o pacientă sau la o parteneră a unui pacient de sex masculin
 - Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să evalueze statusul sarcinii, să consilieze pacientul asupra riscului teratogen și să îndrume pacientul către un medic specialist pentru consiliere
 - Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze sarcina confirmată către DAPP
- Reamintiți pacienților să returneze capsulele neutilizate la sfârșitul tratamentului (conform reglementărilor locale)

- Reamintiți pacienților să nu doneze sânge în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament

Ghidul de consiliere destinat pacientului:

- Ghidul de consiliere destinat pacientului poate fi folosit ca orientare pentru medici în vederea informării și educării pacientului asupra riscului teratogen al Erivedge

Materialul educațional pentru Erivedge, destinat pacienților, și anume Broșura, trebuie să conțină următoarele elemente cheie

- Informații pentru pacienți asupra riscului teratogen asociat administrării Erivedge și necesitatea evitării expunerii fetale
- Necesitatea unei contracepții adecvate și definirea contracepției adecvate
- Cerințe naționale sau alte specific aplicabile pentru prescrierea de Erivedge la eliberare
- Nu dați Erivedge niciunei alte persoane
- Informații privind eliminarea medicamentului neutilizat
- Necesitatea de a nu lăsa Erivedge capsule la vederea și îndemâna copiilor
- Că pacientul nu trebuie să doneze sânge în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament
- Că pacientul nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament
- Că pacientul trebuie să se adreseze personalului medical referitor la orice reacție adversă apărută
- Informații pentru femeile aflate în perioada fertilă
 - Descrierea Programul de Prevenire a Sarcinii
 - Necesitatea unor măsuri de contracepție adecvată în timpul tratamentului și timp de 24 luni după administrarea ultimei doze de medicament
 - Test de sarcină cu cel mult 7 zile înainte începerii tratamentului și în fiecare lună în timpul tratamentului
 - Necesitatea de a opri imediat tratamentul cu Erivedge dacă există suspiciunea unei sarcini
 - Este necesar ca pacienții să raporteze imediat o sarcină suspectă personalului medical care îi tratează
- Informații pentru bărbați
 - Necesitatea de a utiliza prezervative (chiar dacă bărbatul a efectuat o vasectomie) dacă partenera sa este însărcinată sau este o femeie aflată în perioada fertilă în timpul tratamentului cu Erivedge și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze de medicament
 - Dacă partenera sa rămâne gravidă trebuie să informeze imediat personalului medical care îl tratează
 - Nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze de medicament

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erivedge 150 mg capsule
vismodegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține vismodegib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu sfărâmați, deschideți sau mestecați capsula
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Poate cauza malformații congenitale severe
A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării
Trebuie să urmați Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Capsulele neutilizate trebuie restituite la finalul tratamentului

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/848/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

erivedge

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**ETICHETA PENTRU FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erivedge 150 mg capsule
vismodegib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă conține vismodegib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Nu sfărâmați, deschideți sau mestecați capsula
A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Poate cauza malformații congenitale severe
A nu se utiliza în timpul sarcinii sau alăptării
Trebuie să urmați Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Capsulele neutilizate trebuie restituite la finalul tratamentului

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/848/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Erivedge 150 mg capsule vismodegib

Erivedge poate cauza malformații congenitale severe. Acestea pot duce la decesul copilului înainte de a se naște sau la scurt timp după ce s-a născut. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament. Trebuie să urmați sfaturile privind contracepția prezentate în acest prospect.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Erivedge și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Erivedge
3. Cum să luați Erivedge
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Erivedge
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Erivedge și pentru ce se utilizează

Ce este Erivedge

Erivedge este un medicament anticanceros care conține substanța activă vismodegib.

Pentru ce se utilizează Erivedge

Erivedge este utilizat pentru tratarea adulților cu un tip de cancer de piele numit carcinom bazocelular avansat. Acest medicament este utilizat atunci când cancerul:

- s-a răspândit și la alte părți ale corpului (numit carcinom bazocelular “metastazat”)
- s-a răspândit la zonele din apropiere (numit carcinom bazocelular “avansat local”) iar medicul dumneavoastră decide că tratamentul prin intervenție chirurgicală sau cu radiații este inadecvat

Cum acționează Erivedge

Carcinomul bazocelular se dezvoltă atunci când ADN-ul celulelor normale ale pielii suferă modificări și organismul nu le poate repara. Aceste modificări pot afecta activitatea anumitor proteine din aceste celule iar celulele afectate devin canceroase și încep să crească și să se înmulțească. Erivedge este un medicament anticanceros care acționează prin controlarea uneia dintre proteinele cheie implicate în apariția carcinomului bazocelular. Acesta poate încetini sau opri creșterea celulelor canceroase sau chiar le poate distruge. Ca rezultat, cancerul de piele de care suferiți se poate reduce în dimensiuni.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Erivedge

Citiți instrucțiunile specifice pe care vi le-a oferit medicul dumneavoastră, referitoare în special la efectele Erivedge asupra fătului.

Citiți cu atenție și urmați instrucțiunile din broșura pacientului, primită de la medicul dumneavoastră.

Nu luați Erivedge

- dacă sunteți **alergic** la vismodegib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă sunteți **gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau în decurs de 24 luni după ultima doză a acestui medicament. Aceasta deoarece Erivedge poate avea efecte nocive sau poate duce la decesul fătului dumneavoastră.
- dacă **alăptați** sau intenționați să alăptați în timpul tratamentului sau timp de 24 luni după ultima doză a acestui medicament. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă Erivedge poate trece în laptele matern și dacă poate avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră.
- dacă puteți rămâne gravidă dar nu puteți sau nu doriți să urmați măsurile necesare prevenirii sarcinii prezentate în **Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge**.
- dacă utilizați sunătoare (*Hypericum perforatum*) – o plantă medicinală utilizată pentru tratamentul depresiei (vedeți “Erivedge împreună cu alte medicamente”).

Mai multe informații privind cazurile de mai sus sunt disponibile la punctele “Sarcina”, „Alăptarea” și „Fertilitatea” și „Contracepția – pentru bărbați și femei”.

Nu luați acest medicament dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Erivedge.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Erivedge, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți întrebări referitoare la informațiile prezentate la acest punct:

- Nu trebuie să donați sânge niciodată în timpul tratamentului și timp de 24 de luni după ultima doză a acestui medicament.
- Dacă sunteți bărbat, nu trebuie să donați spermă în niciun moment în timpul tratamentului și timp de 2 luni după administrarea dozei finale.
- În asocierea tratamentului cu Erivedge au fost raportate reacții grave la nivelul pielii. Opriti administrarea de Erivedge și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4.
- Nu dați niciodată acest medicament altei persoane. Trebuie să restituiți capsulele neutilizate la finalul tratamentului. Discutați cu farmacistul sau cu medicul referitor la locul unde să returnați capsulele.

Copii și adolescenți

Nu este recomandată utilizarea Erivedge la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta deoarece nu se cunoaște dacă este sigur sau eficace la acest grup de vârstă. Erivedge poate cauza oprirea din creștere a oaselor și poate duce la debutul prematur al pubertății (înainte de vârsta de 8 ani la fete, respectiv 9 ani la băieți). Acest efect se poate produce și după întreruperea tratamentului cu Erivedge. Tulburările privind creșterea dinților și a oaselor au fost observate în studiile clinice cu acest medicament efectuate la animale.

Erivedge împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ, de asemenea, medicamente eliberate fără prescripție medicală, vitamine sau medicamente din plante.

Unele medicamente pot afecta modul cum acționează Erivedge sau există o mai mare probabilitate să aveți reacții adverse. Erivedge poate afecta, de asemenea, acțiunea altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, în special, oricare dintre următoarele medicamente:

- rifampicină – utilizată pentru tratamentul infecțiilor bacteriene
- carbamazepină, fenitoină – utilizate pentru tratamentul epilepsiei
- ezetimib și statine, cum sunt atorvastatină, fluvastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină – utilizate atunci când nivelul colesterolului din sânge este mare

- bosentan, glibenclamidă, repaglinidă, valsartan
- topotecan – utilizat pentru tratamentul anumitor tipuri de cancer
- sulfasalazină – utilizată pentru tratamentul anumitor afecțiuni inflamatorii și, în special
- sunătoare (*Hypericum perforatum*) – o plantă medicinală utilizată pentru tratamentul depresiei, deoarece nu trebuie să o utilizați în același timp cu Erivedge

Sarcina

Nu luați Erivedge dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului sau în decurs de 24 luni după ultima doză a acestui medicament.

Trebuie să opriți tratamentul și să vă informați imediat medicul în cazul în care constatați absența menstruației, aveți sângerări menstruale neobișnuite sau credeți că ați putea fi gravidă. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Erivedge, trebuie să opriți tratamentul și să vă informați imediat medicul.

Erivedge poate cauza malformații congenitale severe. De asemenea, poate duce la decesul fătului. Instrucțiunile specifice (Programul de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge) oferite de către medicul dumneavoastră conțin informații referitoare în special la efectele Erivedge asupra fătului.

Alăptarea

Nu alăptați în timpul tratamentului și timp de 24 de luni după administrarea ultimei doze a acestui medicament. Nu se cunoaște dacă Erivedge poate trece în laptele matern și astfel poate avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră.

Fertilitatea

Erivedge poate afecta capacitatea unei femei de a avea copii. Unele dintre femeile care au luat Erivedge nu au mai avut menstruație. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu se cunoaște dacă menstruația va reveni. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă intenționați să aveți copii în viitor.

Contracepția – pentru bărbați și femei

Pentru femeile care utilizează Erivedge:

Înainte de a începe tratamentul, întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți rămâne gravidă. Chiar dacă nu mai aveți menstruație, este important să vă întrebați medicul dacă există vreun risc să rămâneți gravidă.

Dacă puteți rămâne gravidă:

- trebuie să vă luați măsuri de precauție pentru a nu rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Erivedge
- utilizați 2 metode de contracepție – o metodă cu eficiență ridicată și o metodă de barieră (vă rugăm să vedeți exemplele de mai jos)
- trebuie să continuați să utilizați metodele de contracepție timp de 24 luni după doza finală a acestui medicament – deoarece Erivedge poate rămâne în corpul dumneavoastră timp de 24 luni după ultima doză a acestui medicament

Metode de contracepție recomandate: Discutați cu medicul dumneavoastră despre cele mai bune două metode de contracepție pentru dumneavoastră.

Utilizați o metodă de contracepție cu eficiență ridicată, cum sunt:

- injecția contraceptivă cu efect depot
- dispozitivul intrauterin ("sterilet" sau DIU)
- sterilizarea chirurgicală

De asemenea, trebuie să utilizați o metodă de barieră, cum sunt:

- prezervativul (cu spermicid, dacă este disponibil)
- diafragma (cu spermicid, dacă este disponibilă)

Medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sarcină:

- cu cel mult 7 zile înainte de începerea tratamentului – pentru a se asigura că nu sunteți deja gravidă
- în fiecare lună, în timpul tratamentului

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă, în timpul tratamentului sau în decurs de 24 luni după administrarea ultimei doze a acestui medicament, au loc următoarele:

- credeți că metoda de contracepție pe care o folosiți nu a funcționat, oricare este motivul
- menstruația încetează
- încetați să utilizați metodele de contracepție
- trebuie să schimbați metoda de contracepție

Pentru bărbații care utilizează Erivedge

Erivedge poate trece în sperma pacienților. Utilizați întotdeauna un prezervativ (cu spermicid, dacă este disponibil), chiar și după vasectomie, atunci când aveți un contact sexual cu o femeie. Faceți acest lucru în timpul tratamentului și timp de 2 luni după ultima doză a acestui medicament.

Nu trebuie să donați spermă în niciun moment în timpul tratamentului și timp de 2 luni după ultima doză a acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Erivedge să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi unelte sau utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Erivedge conține lactoză și sodiu

Erivedge conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l contactați înainte de a lua acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Erivedge

Luați întotdeauna Erivedge exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum să luați acest medicament

Doza recomandată este o capsulă în fiecare zi.

- Înghițiți capsula întreagă, cu o cantitate suficientă de apă.
- Nu sfărâmați, deschideți sau mestecați capsula, pentru a evita expunerea accidentală la conținutul capsulei.
- Erivedge poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Erivedge decât trebuie

Dacă luați mai mult Erivedge decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Erivedge

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, ci luați următoarea doză programată.

Dacă încetați să luați Erivedge

Nu încetați să luați acest medicament fără ca mai întâi să discutați cu medicul dumneavoastră deoarece aceasta poate face ca tratamentul dumneavoastră să devină mai puțin eficient.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Erivedge poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Erivedge poate cauza malformații congenitale severe. De asemenea, acesta poate duce la decesul copilului înainte de a se naște sau la scurt timp după ce s-a născut. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament (vezi pct. 2 “Nu luați Erivedge” și “Sarcina”, „Alăptarea” și „Fertilitatea”).

Alte reacții adverse sunt prezentate în ordinea severității și frecvenței:

Dacă una dintre aceste reacții adverse devine severă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- absența menstruației lunare la femeile aflate la vârsta fertilă
- pierdere a poftei de mâncare și scădere în greutate
- senzație de oboseală
- spasme musculare
- diaree
- cădere a părului (alopecie)
- erupție trecătoare pe piele
- modificare sau pierdere totală a gustului
- constipație
- vărsături sau senzație de vomă (greață)
- tulburări la stomac sau indigestie
- durere la nivelul articulațiilor
- durere (în general) sau durere în brațe, picioare
- mâncărime

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere în piept, durere de spate sau în părțile laterale ale corpului
- lipsă de energie sau slăbiciune (astenii)
- pierdere de apă din organism (deshidratare)
- durere la nivelul mușchilor, tendoanelor, ligamentelor, oaselor
- dureri de stomac
- pierdere a gustului
- creștere neobișnuită a părului
- cădere a genelor (madaroză)
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge, care includ valori crescute ale rezultatelor testelor pentru ficat sau valori crescute ale creatin-fosfokinazei (o proteină care se regăsește în principal în mușchi)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

- oprirea din creștere a oaselor (fuziunea prematură a epifizelor)
- pubertate prematură (pubertate precoce)
- leziune a ficatului
- reacții grave la nivelul pielii:
 - macule roșiatice în formă de cercuri sau pete circulare adesea cu vezicule centrale pe trunchi, descumare a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Reacțiile adverse de la nivelul pielii sunt adesea precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (Sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermală)
 - erupție extinsă pe tot corpul, febră și ganglioni limfatici măriți (sindromul DRESS sau sindromul de hipersensibilitate medicamentoasă)

- erupție pe piele de culoare roșie, scuamoasă, extinsă pe tot corpul, cu umflături sub piele și vezicule, însoțită de febră la inițierea tratamentului (pustuloză exantematică acută generalizată)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Erivedge

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
- A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere.
- La finalul tratamentului, trebuie să returnați toate capsulele neutilizate. Aceasta va preveni utilizarea incorectă și va ajuta la protejarea mediului. Discutați cu farmacistul sau cu medicul referitor la locul unde să returnați capsulele.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Erivedge

- Substanța activă este vismodegib. Fiecare capsulă conține vismodegib 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, laurilsulfat de sodiu, povidonă (K29/32), amidonglicolat de sodiu (tip A), talc și stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Erivedge conține lactoză și sodiu”)
 - Învelișul capsulei: oxid roșu de fer (E 172), oxid negru de fer (E 172), dioxid de titan și gelatină
 - Cernelă de inscripționare: glazură de shellac și oxid negru de fer (E 172)

Cum arată Erivedge și conținutul ambalajului

Capsulele au corpul de culoare roz opac, având imprimat „150 mg” și capacul gri, având imprimat „VISMO” cu cernelă neagră comestibilă. Sunt disponibile în flacoane cu capac securizat pentru copii, conținând 28 capsule. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Str.1
D-79639-Grenzach-Wyhlen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Ca parte integrantă a Programului de Prevenire a Sarcinii în cazul tratamentului cu Erivedge, toți pacienții vor primi o Broșură a pacientului.

Vă rugăm să consultați acest material pentru informații suplimentare.