

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erivedge 150 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg vismodegib.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 71,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης ανά καψάκιο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Ροζ χρώματος, αδιαφανές, στο οποίο αναγράφεται «150 mg» και γκρίζο αδιαφανές κάλυμμα, στο οποίο αναγράφεται «VISMO» με μαύρο μελάνι. Το μέγεθος του καψακίου είναι «Μέγεθος 1» (διαστάσεις 19,0 x 6,6 mm).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Erivedge ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- συμπτωματικό μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μη κατάλληλο για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Erivedge θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ή υπό την επίβλεψη ειδικευμένου ιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της εγκεκριμένης ένδειξης.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 150 mg λαμβανόμενο άπαξ ημερησίως.

#### Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς να μη λάβουν τη δόση που παραλείφθηκε αλλά να συνεχίσουν με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### Διάρκεια θεραπείας

Σε κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με Erivedge συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα. Επετράπη η διακοπή της θεραπείας για διάστημα έως και 4 εβδομάδων βάσει της εξατομικευμένης ανοχής στη θεραπεία.

Το όφελος από τη συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να εκτιμάται τακτικά, ενώ η βέλτιστη διάρκεια της θεραπείας θα ποικίλει για κάθε ασθενή.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Από τον

συνολικό αριθμό των 138 ασθενών σε 4 κλινικές δοκιμές του Erivedge στο προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, περίπου το 40 % των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών και δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ανάμεσα σε αυτούς τους ασθενείς και τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσουν την απομάκρυνση του vismodegib και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία βάσει των κριτηρίων της Ομάδας Εργασίας Οργανικής Δυσλειτουργίας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-ODWG) για την ηπατική δυσλειτουργία:

- ήπια: ολική χολερυθρίνη (TB)  $\leq$  ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $>$ ULN ή ULN  $<$  TB  $\leq 1,5$ xULN, AST οποιαδήποτε
- μέτρια:  $1,5$  x ULN  $<$  TB  $<$  3 x ULN, AST οποιαδήποτε
- σοβαρή:  $3$  x ULN  $<$  TB  $<$  10 x ULN, AST οποιαδήποτε

(βλ. παράγραφο 5.2)

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Erivedge σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Λόγω ζητημάτων ασφάλειας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Erivedge χορηγείται από του στόματος. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό, με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται, για να αποφευχθεί η ακούσια έκθεση στους ασθενείς και τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η συγχορήγηση βοτάνου St. John (Hypericum perforatum) (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Εμβρυϊκός θάνατος ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες

Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.6). Οι αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (βλ. παράγραφο 5.1) όπως το vismodegib, έχει δείχθει ότι είναι εμβρυοτοξικοί ή/και τερατογόνοι σε πολλά είδη ζώων και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές διαμαρτίες, συμπεριλαμβανομένων των κρανιοπροσωπικών, των ανωμαλιών μέσης γραμμής και των ανωμαλιών των άκρων (βλ. παράγραφο 5.3). Το Erivedge δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

#### Κριτήρια για τη γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία

Η γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία ορίζεται στο Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge ως:

- σεξουαλικά ώριμη γυναίκα, η οποία
  - είχε έμμηνο ρύση οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 12 διαδοχικών μηνών,

- δεν έχει υποβληθεί σε υστερεκτομή ή αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή, ή δεν έχει ιατρικά επιβεβαιωμένη μόνιμη πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια,
- δεν έχει γονότυπο XY, σύνδρομο Turner ή αγενεσία μήτρας,
- γίνεται αμνηρορρική μετά από αντικαρκινική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με Erivedge.

### Συμβουλευτική

#### *Για τη γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία*

Το Erivedge αντενδείκνυται σε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, η οποία δεν συμμορφώνεται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge.

Η γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να κατανοήσει ότι:

- Το Erivedge εκθέτει το έμβryo σε κίνδυνο τερατογένεσης,
- Δεν πρέπει να λάβει το Erivedge εάν είναι έγκυος ή προγραμματίζει να μείνει έγκυος,
- Πρέπει να έχει αρνητική δοκιμασία κύησης, η οποία θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Erivedge,
- Πρέπει να έχει αρνητική δοκιμασία κύησης κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και εάν έχει γίνει αμνηρορρική,
- Δεν πρέπει να μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία της δόση,
- Πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφωθεί με τη χρήση αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης,
- Πρέπει να χρησιμοποιεί 2 μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης (βλ. παράγραφο «Αντισύλληψη» παρακάτω και την παράγραφο 4.6) ενώ λαμβάνει το Erivedge, εκτός εάν δεσμευτεί να μην έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή),
- Πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψής της σε περίπτωση που συμβεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία της δόση:
  - Εάν μείνει έγκυος ή πιστεύει για οποιονδήποτε λόγο ότι μπορεί να είναι έγκυος,
  - Εάν απολέσει την αναμενόμενη έμμηνο ρύση της,
  - Εάν σταματήσει να χρησιμοποιεί αντισύλληψη, εκτός εάν δεσμεύεται να μην έχει σεξουαλικές επαφές (αποχή),
  - Εάν πρέπει να αλλάξει αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- Δεν πρέπει να θηλάζει ενώ λαμβάνει το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

#### *Για τους άνδρες*

Το vismodegib εμπεριέχεται στο σπέρμα. Για να αποφευχθεί η πιθανή έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, ο άνδρας ασθενής πρέπει να κατανοήσει ότι:

- Το Erivedge εκθέτει το έμβryo σε κίνδυνο τερατογένεσης, εάν ο άνδρας προχωρήσει σε σεξουαλική επαφή χωρίς προστασία με έγκυο γυναίκα,
- Πρέπει να χρησιμοποιεί πάντα τη συνιστώμενη αντισύλληψη (βλ. παράγραφο «Αντισύλληψη» παρακάτω και την παράγραφο 4.6),
- Θα πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σε περίπτωση που η γυναίκα σύντροφός του μείνει έγκυος ενώ αυτός λαμβάνει Erivedge ή κατά τη διάρκεια 2 μηνών μετά από την τελευταία του δόση.

#### *Για τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης*

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εκπαιδεύσουν τους/τις ασθενείς ώστε να κατανοήσουν και να αποδεχθούν όλους τους όρους του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης του Erivedge.

### Αντισύλληψη

#### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Οι γυναίκες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μίας ιδιαίτερα αποτελεσματικής μεθόδου και μίας μεθόδου φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

### Άνδρες

Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν πάντα προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν διατίθεται), ακόμη και μετά από εκτομή σπερματικού πόρου, κατά τη σεξουαλική επαφή με γυναίκα σύντροφο ενώ λαμβάνουν το Etrivedge και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παράγραφο 4.6).

### Δοκιμασία κύησης

Η γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να υποβληθεί σε δοκιμασία κύησης, η οποία θα διεξαχθεί από επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και θα έχει ιατρική επίβλεψη, σε διάστημα 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίως κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι δοκιμασίες κύησης θα πρέπει να έχουν ελάχιστη ευαισθησία 25 mIU/mL ανάλογα με τη διαθεσιμότητα σε τοπικό επίπεδο. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Etrivedge θα πρέπει να συνεχίσουν να πραγματοποιούν τη μηνιαία δοκιμασία κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

### Περιορισμοί συνταγογράφησης και διάθεσης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η αρχική συνταγογράφηση και διάθεση του Etrivedge θα πρέπει να πραγματοποιείται το αργότερο σε διάστημα 7 ημερών από την αρνητική δοκιμασία κύησης (ημέρα του τεστ κήσεως = ημέρα 1). Οι συνταγές του Etrivedge θα πρέπει να περιορίζονται στις 28 ημέρες της θεραπείας και η συνέχιση της θεραπείας απαιτεί νέα συνταγή.

### Εκπαιδευτικό υλικό

Προκειμένου να βοηθηθούν οι επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς ώστε να αποφευχθεί η εμβρυϊκή έκθεση στο Etrivedge, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα παράσχει εκπαιδευτικά υλικά (Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Etrivedge) για να τονίσει τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του Etrivedge.

### Επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη

Έχει αναφερθεί πρόωγη σύγκλιση των επιφύσεων και πρόωγη ήβη σε παιδιατρικούς ασθενείς που εκτέθηκαν στο Etrivedge. Εξαιτίας του παρατεταμένου χρόνου ημιζωής απέκκρισης του φαρμάκου, αυτά τα συμβάντα πιθανόν να εκδηλωθούν και να εξελιχθούν μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σε είδη ζώων, το vismodegib έχει δείχθει ότι προκαλεί σοβαρές μη αναστρέψιμες μεταβολές στην ανάπτυξη των οδόντων (εκφύλιση/νέκρωση των οδοντοβλαστών, σχηματισμός κύστεων με υγρό στον οδοντικό πολφό, οστεοποίηση του ριζικού σωλήνα και αιμορραγία) και κλείσιμο των επιφυσιικών αυξητικών πλακών. Τα ευρήματα της πρόωρης σύγκλισης των επιφύσεων και της πρόωμης ήβης υποδεικνύουν πιθανό κίνδυνο για χαμηλό ανάστημα και παραμορφώσεις των οδόντων για τα βρέφη και τα παιδιά (βλ. παράγραφο 5.3).

### Δωρεά αίματος

Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα ενώ λαμβάνουν το Etrivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

### Δωρεά σπέρματος

Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα ενώ λαμβάνουν το Etrivedge και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

### Αλληλεπιδράσεις

Η παράλληλη θεραπεία με ισχυρούς επαγωγείς του CYP (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη) θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος μειωμένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μειωμένης αποτελεσματικότητας του vismodegib (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

#### Δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

Οι ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δερματικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο. Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο σε ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα υπό θεραπεία με Erivedge. Δεν έχει προσδιοριστεί εάν το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο σχετίζεται με τη θεραπεία με Erivedge. Επομένως, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά κατά τη λήψη του Erivedge, και το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη συνήθη θεραπεία.

#### Επιπρόσθετες προφυλάξεις

Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους/στις ασθενείς ώστε να μην δώσουν ποτέ αυτό το φάρμακο σε άλλο άτομο. Τυχόν μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο τέλος της θεραπείας θα πρέπει να απορριφθούν αμέσως από τον/την ασθενή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (εάν εφαρμόζεται, π.χ. επιστρέφοντας τα καψάκια στον φαρμακοποιό ή τον ιατρό τους).

#### Έκδοχα

Τα καψάκια του Erivedge περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια στη Lapp λακτάση ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης – γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επιδράσεις συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο vismodegib

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο vismodegib και τους παράγοντες που αυξάνουν το pH. Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης έδειξαν μείωση κατά 33% σε μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου vismodegib 7 ημέρες μετά την συγχωρήγηση με 20 mg ραμπεπραζόλης ( αναστολέας αντλίας πρωτονίων) 2 ώρες πριν από κάθε χορήγηση vismodegib. Αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο vismodegib και τους αναστολείς του CYP450. Τα αποτελέσματα μίας κλινικής μελέτης έδειξαν αύξηση κατά 57% σε μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου vismodegib την ημέρα 7 μετά από την συγχωρήγηση με 400 mg φλουκοναζόλης (μέτριος αναστολέας του CYP2C9) καθημερινά, αλλά αυτή η αλληλεπίδραση δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική. Η ιτρακοναζόλη (ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) 200 mg ημερησίως δεν επηρέασε την AUC<sub>0-24</sub>ώρες 7 ημέρες μετά την συγχωρήγηση του vismodegib σε υγιείς εθελοντές.

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (PK) ανάμεσα στο vismodegib και τους αναστολείς της P-gr. Τα αποτελέσματα από μία κλινική μελέτη έδειξαν μη κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στο vismodegib και την ιτρακοναζόλη (ισχυρό αναστολέα της P-γλυκοπρωτεΐνης) σε υγιείς εθελοντές.

Όταν το vismodegib χορηγείται με επαγωγείς του CYP (ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, βότανο St. John), η έκθεση στο vismodegib μπορεί να μειωθεί (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### Επιδράσεις του vismodegib στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Αντισυλληπτικά στεροειδή*

Τα αποτελέσματα μελέτης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκε σε καρκινοπαθείς έδειξαν ότι η συστηματική έκθεση της αιθινυλοιστραδιόλης και της νορεθινδρόνης δεν μεταβάλλεται κατά τη συγχωρήγηση με vismodegib.

Ωστόσο, η μελέτη αλληλεπίδρασης διήρκησε μόλις 7 ημέρες και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι, κατά τη μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία, το vismodegib είναι ένας επαγωγέας των ενζύμων που μεταβολίζουν τα αντισυλληπτικά στεροειδή. Η επαγωγή θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειώσεις στη

συστηματική έκθεση των αντισυλληπτικών στεροειδών και, κατά συνέπεια, σε μειωμένη αντισυλληπτική αποτελεσματικότητα.

#### *Επιδράσεις σε συγκεκριμένα ένζυμα και μεταφορείς*

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το vismodegib έχει τη δυνατότητα να δράσει ως αναστολέας της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Δεν διατίθενται δεδομένα αλληλεπίδρασης *in vivo*. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το vismodegib μπορεί να οδηγήσει σε άνοδο της αυξημένης έκθεσης των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταφέρονται από τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη, όπως είναι η ροσουβαστατίνη, η τοποτεκάνη και η σουλφασαλαζίνη. Η συγχορήγηση θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή και μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης.

Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο vismodegib και τα υποστρώματα του CYP450. *In vitro*, το CYP2C8 ήταν η πιο ευαίσθητη ισομορφή του CYP για την αναστολή του vismodegib. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μίας μελέτης φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε καρκινοπαθείς έδειξε ότι η συστηματική έκθεση της ροσιγλιταζόνης (υποστρώματος του CYP2C8) δεν μεταβάλλεται όταν συγχρηγείται με vismodegib. Επομένως, η αναστολή των ενζύμων του CYP από το vismodegib *in vivo* μπορεί να αποκλειστεί.

*In vitro*, το vismodegib είναι αναστολέας του OATP1B1. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το vismodegib πιθανόν να αυξήσει την έκθεση στα υποστρώματα του OATP1B1, π.χ. bosentan, εξετιμίμπη, γλιβενκλαμίδη, ρεπαγλινίδη, βαλσαρτάνη και στατίνες. Ειδικότερα, πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το vismodegib χορηγείται σε συνδυασμό με οποιασδήποτε στατίνη.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λόγω του κινδύνου εμβρυϊκού θανάτου ή σοβαρών συγγενών ανωμαλιών, τα οποία προκαλούνται από το vismodegib, οι γυναίκες που λαμβάνουν Erivedge δεν πρέπει να εγκυμονούν ή να εγκυμονήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το Erivedge αντενδείκνυται σε γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής, οι οποίες δεν συμμορφώνονται με το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge.

### *Σε περίπτωση εγκυμοσύνης ή απώλειας εμμήνων ρύσεων*

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος, απολέσει μία έμμηνο ρύση, ή υποψιάζεται για οποιονδήποτε λόγο ότι μπορεί είναι έγκυος, πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα ιατρό της.

Η εμμένουσα απώλεια εμμήνων ρύσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge θα πρέπει να υποθεθεί ότι υποδηλώνει εγκυμοσύνη μέχρι να αξιολογηθεί και να επιβεβαιωθεί ιατρικά.

### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

#### *Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία*

Η γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να είναι σε θέση να συμμορφωθεί με αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης. Πρέπει να χρησιμοποιεί δύο μεθόδους συνιστώμενης αντισύλληψης συμπεριλαμβανομένης μίας ιδιαίτερα αποτελεσματικής μεθόδου και μίας μεθόδου φραγμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση. Η γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, της οποίας οι περίοδοι είναι ακανόνιστες ή έχουν σταματήσει, πρέπει να ακολουθήσει όλες τις συστάσεις για αποτελεσματική αντισύλληψη.

#### *Άνδρες*

Το vismodegib εμπεριέχεται στο σπέρμα. Για να αποφευχθεί η πιθανή έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιούν πάντα προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν διατίθεται), ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου, κατά τη σεξουαλική επαφή με γυναίκα σύντροφο ενώ λαμβάνουν το Erivedge και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση.

*Οι ακόλουθες είναι συνιστώμενες μορφές ιδιαίτερα αποτελεσματικών μεθόδων:*

- Ορμονική ένεση depot,

- Απολίνωση των σαλπίνγων,
- Εκτομή του σπερματικού πόρου,
- Ενδομήτρια συσκευή.

*Οι ακόλουθες είναι συνιστώμενες μορφές μεθόδων φραγμού:*

- Οποιοδήποτε ανδρικό προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο),
- Διάφραγμα (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο).

### Κύηση

Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκό θάνατο ή σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (βλ. παράγραφο 5.1), όπως είναι το vismodegib, έχει δειχθεί ότι είναι εμβρυοτοξικοί ή/και τερατογόνοι σε πολλά είδη ζώων και μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές διαμαρτίες, συμπεριλαμβανομένων των κраниοπροσωπικών ανωμαλιών, των ανωμαλιών μέσης γραμμής και των ανωμαλιών των άκρων (βλ. παράγραφο 5.3). Σε περίπτωση εγκυμοσύνης σε γυναίκα υπό θεραπεία με Erivedge, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

### Θηλασμός

Η έκταση στην οποία το vismodegib απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα δεν είναι γνωστή. Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης σοβαρών αναπτυξιακών ανωμαλιών, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν ενώ λαμβάνουν το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.3).

### Γονιμότητα

Η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με Erivedge (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η βλάβη στη γονιμότητα είναι αναστρέψιμη. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί αμηνόρροια σε κλινικές δοκιμές σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι στρατηγικές διατήρησης της γονιμότητας θα πρέπει να συζητηθούν με τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Erivedge.

Δεν αναμένεται βλάβη στην ανδρική γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Erivedge δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οι οποίες εμφανίστηκαν σε  $\geq 30\%$  των ασθενών, ήταν οι μυϊκοί σπασμοί (74,6 %), η αλωπεκία (65,9 %), η δυσγευσία (58,7 %), το μειωμένο σωματικό βάρος (50,0 %), η κόπωση (47,1 %), η ναυτία (34,8 %) και η διάρροια (33,3%) .

### Συνοπτική παρουσίαση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ )

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ )

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ )

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )

Όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.



Η ασφάλεια του Erivedge έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές με 138 ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (aBCC), στο οποίο περιλαμβάνονται αμφότερα το μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (mBCC) και το τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (laBCC). Σε τέσσερις ανοικτές κλινικές δοκιμές φάσης 1 και 2, οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση μονοθεραπείας με Erivedge σε δόσεις  $\geq 150$  mg. Οι δόσεις  $> 150$  mg δεν οδήγησαν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα στις κλινικές δοκιμές και οι ασθενείς σε δόσεις  $> 150$  mg έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Επιπλέον, η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια μετεγκριτική μελέτη που περιελάμβανε 1215 ασθενείς aBCC που μπορούσαν να αξιολογηθούν ως προς την ασφάλεια λαμβάνοντας αγωγή 150 mg. Σε γενικές γραμμές, το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε ήταν σε συμφωνία, τόσο στους ασθενείς με mBCC, όσο και στους ασθενείς με laBCC και σε όλες τις μελέτες, όπως περιγράφεται παρακάτω.

**Πίνακας 1** Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Erivedge σε κλινικές δοκιμές

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη	Αφυδάτωση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Δυσγευσία Αγευσία	Υπογευσία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Έμετος Δυσπεψία	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακό άλγος	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Ηπατικά ένζυμα αυξημένα**	Ηπατική βλάβη προκαλούμενη από φάρμακα*****
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία Κνησμός Εξάνθημα	Μαδάρωση Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκοί σπασμοί Αρθραλγία Πόνος στα άκρα	Οσφυαλγία Μυοσκελετικό θωρακικό άλγος Μυαλγία Άλγος πλευρών Μυοσκελετικό άλγος Κρεατινική φωσφοκινάση αίματος αυξημένη***	Πρόωρη σύγκλειση επιφύσεων****
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Πρώιμη ήβη***
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Αμηνόρροια*		

MedDRA Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι γνωστή συχνότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σωματικό βάρος μειωμένο Κόπωση Άλγος	Εξασθένιση	
<p>Όλες οι αναφορές βασίζονται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADR) όλων των βαθμών με βάση το National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI-CTCAE] έκδοση 3.0, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά.</p> <p>*Από τους 138 ασθενείς με προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, οι 10 ήταν γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Μεταξύ αυτών των γυναικών, παρατηρήθηκε αμηνόρροια σε 3 ασθενείς (30 %).</p> <p>MedDRA = Ιατρικό Λεξικό για Κανονιστικές Δραστηριότητες.</p> <p>**Περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα.</p> <p>*** Παρατηρήθηκαν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια μιας μετεγκριτικής μελέτης με 1215 ασθενείς αξιολογήσιμους ως προς την ασφάλεια.</p> <p>**** Τα μεμονωμένα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μυελοβλάστωμα κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία (βλέπε παράγραφο 4.4)</p> <p>***** Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με φαρμακευτική ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.</p>			

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω).

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το Egrivedge έχει χορηγηθεί σε δόσεις 3,6 φορές υψηλότερες από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα του vismodegib στο πλάσμα ή τοξικότητα κατά τη διάρκεια αυτών των κλινικών δοκιμών.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: L01XX43.

### Μηχανισμός δράσης

Το vismodegib είναι ένας από του στόματος διαθέσιμος μικρομοριακός αναστολέας του μονοπατιού Hedgehog. Η σηματοδότηση του μονοπατιού Hedgehog μέσω της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Smoothed (SMO) οδηγεί στην ενεργοποίηση και την πυρηνική εντόπιση των παραγόντων μεταγραφής του Σχετιζόμενου με το Γλοΐωμα Ογκογονιδίου (GLI) και την επαγωγή των γονιδίων-στόχων Hedgehog. Πολλά από αυτά τα γονίδια συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τη διαφοροποίηση. Το vismodegib δεσμεύεται σε και αναστέλλει την πρωτεΐνη SMO αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο τη μεταγωγή του σήματος Hedgehog.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η κύρια δοκιμή, ERIVANCE BCC (SHH4476g), ήταν μία διεθνής, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους, 2 κοορτών. Το μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (mBCC) ορίστηκε ως βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο έχει διασπαρθεί εκτός του δέρματος σε άλλα σημεία του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων, των πνευμόνων, των οστών και/ή των εσωτερικών οργάνων. Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (laBCC) είχαν δερματικές βλάβες, οι οποίες ήταν ακατάλληλες για χειρουργική επέμβαση (μη χειρουργήσιμες, πολλαπλά υποτροπιάζουσες, όπου η χειρουργική επέμβαση με σκοπό την ίαση κρίνονταν μη πιθανή ή για τις οποίες η χειρουργική επέμβαση θα οδηγούσε σε σημαντική δυσμορφία ή νοσηρότητα) και για τις οποίες η ακτινοθεραπεία ήταν ανεπιτυχής ή αντενδείκνυτο ή ήταν ακατάλληλη. Πριν από την έναρξη στη μελέτη, η διάγνωση του βασικοκυτταρικού καρκινώματος επιβεβαιωνόταν ιστολογικά. Οι ασθενείς με σύνδρομο Gorlin, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία βλάβη προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (aBCC) και πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης ήταν επιλέξιμοι για συμμετοχή στη μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με από του στόματος ημερήσια δόση Erivedge 150 mg.

Η διάμεση ηλικία του αξιολογήσιμου πληθυσμού αποτελεσματικότητας ήταν τα 62 έτη (46 % ήταν τουλάχιστον 65 ετών), το 61 % ήταν άνδρες και το 100 % ήταν Λευκοί. Για την κοορτή του μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (mBCC), το 97 % των ασθενών είχε υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία που συμπεριλάμβανε χειρουργική επέμβαση (97 %), ακτινοθεραπεία (58 %) και συστηματικές θεραπείες (30 %). Για την κοορτή του τοπικά προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC) (n = 63), το 94 % των ασθενών είχε υποβληθεί σε προηγούμενες θεραπείες που συμπεριλάμβαναν χειρουργική επέμβαση (89 %), ακτινοθεραπεία (27 %) και συστηματικές/τοπικές θεραπείες (11 %). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 12,9 μήνες (εύρος 0,7 έως 47,8 μήνες).

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με την εκτίμηση του ανεξάρτητου κέντρου αξιολόγησης (IRF), όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 2. Η αντικειμενική ανταπόκριση ορίστηκε ως πλήρης ή μερική ανταπόκριση, η οποία προσδιορίστηκε σε δύο διαδοχικές εκτιμήσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων. Στην κοορτή του μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (mBCC), η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Ογκούς (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) έκδοση 1.0. Στην κοορτή του τοπικά προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC), η ανταπόκριση του όγκου εκτιμήθηκε βάσει της οπτικής εκτίμησης του εξωτερικού όγκου και εξέλκωσης, της απεικόνισης του όγκου (όπου είναι απαραίτητο), και της βιοψίας του όγκου. Ο/η ασθενής θεωρήθηκε ως ανταποκριθείς/σα στην κοορτή του τοπικά προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC), εάν ίσχυε τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια και ο/η ασθενής δεν εμφάνιζε εξέλιξη: (1)  $\geq 30$  % μείωση στο μέγεθος της βλάβης [άθροισμα της μεγαλύτερης διαμέτρου (SLD)], από την έναρξη στις βλάβες-στόχους ακτινογραφικά, (2)  $\geq 30$  % μείωση στο άθροισμα της μεγαλύτερης διαμέτρου (SLD) από την έναρξη της μελέτης στην εξωτερικά ορατή διάσταση των βλαβών-στόχων, (3) Πλήρης ίαση της εξέλκωσης σε όλες τις βλάβες-στόχους. Τα βασικά δεδομένα συνοψίζονται στον Πίνακα 2:

**Πίνακας 2** Στοιχεία αποτελεσματικότητας Erivedge στη μελέτη SHH4476g (21 μήνες εκτίμηση από IRF και 39 μήνες εκτίμηση του ερευνητή παρακολούθησης μετά από την ένταξη του/της τελευταίου/ας ασθενούς): ασθενείς αξιολογήσιμοι/ες ως προς την αποτελεσματικότητα<sup>\*†</sup>

	Εκτίμηση ανεξάρτητου κέντρου αξιολόγησης (IRF)		Εκτίμηση ερευνητή	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Ανταποκριθέντες/είσες 95 % διάστημα εμπιστοσύνης για τη συνολική ανταπόκριση	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 %)
Πλήρης Ανταπόκριση	0	14 (22.2 %)	0	20 (31.7 %)
Μερική Ανταπόκριση	11 (33.3 %)	16 (25.4 %)	16 (48.5 %)	18 (28.6 %)
Σταθερή Νόσος	20	22	14	15
Εξελισσόμενη Νόσος <sup>‡</sup>	1	8	2	6
Διάμεση Διάρκεια Ανταπόκρισης (μήνες) (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	7.6 (5.5, 9.4)	9.5 (7.4, 21.4)	14.8 (5.6, 17.0)	26.2 (9.0, 37.6)
Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (μήνες) (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)	9.5 (7.4,11.1)	9.5 (7.4, 14.8)	9.3 (7.4, 16.6)	12.9 (10.2, 28.0)
Διάμεση συνολική επιβίωση (OS), (μήνες) (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)			33.4 (18.1, NE)	NE (NE, NE)
Ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος (95 % διάστημα εμπιστοσύνης)			78.7 % (64.7, 92.7)	93.2 % (86.8, 99.6)

ΔΕ = δεν μπορεί να εκτιμηθεί

\* Ο πληθυσμός με αξιολογήσιμους/ες ως προς την αποτελεσματικότητα ασθενείς ορίζεται ως το σύνολο των ενταγμένων ασθενών που έχουν λάβει οποιαδήποτε ποσότητα του Erivedge και για τους/τις οποίους/ες η ερμηνεία του ανεξάρτητου παθολογοανατόμου για τον αρχεϊακό ιστό ή τη βιοψία κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC).

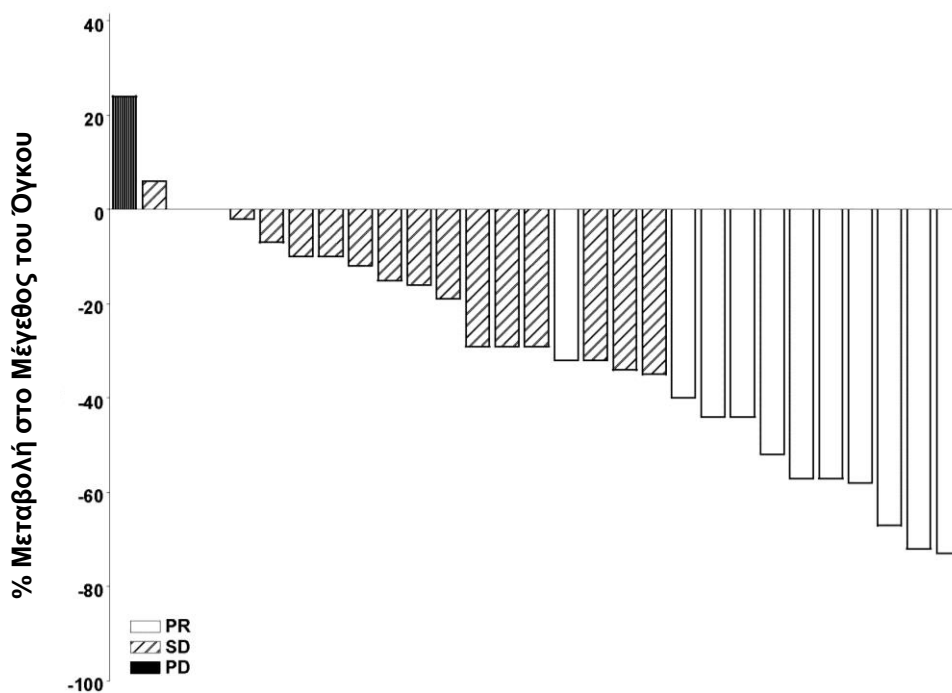
† Στα μη αξιολογήσιμα/ελλιπή δεδομένα συμπεριλήφθηκαν 1 ασθενής με μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (mBCC) και 4 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (laBCC).

‡ Η εξέλιξη στην κοορτή του τοπικά προχωρημένου βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC) ορίζεται ως η εκπλήρωση οποιουδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια: (1)  $\geq 20$  % αύξηση στο άθροισμα των μεγαλύτερων διαμέτρων (SLD) από την κατώτατη τιμή στις βλάβες-στόχους (είτε ακτινογραφικά είτε βάσει της εξωτερικά ορατής διάστασης), (2) Νέα εξέλιξη των βλαβών-στόχων που εμμένουν χωρίς στοιχεία επούλωσης για τουλάχιστον 2 εβδομάδες, (3) Νέες βλάβες ακτινογραφικά ή κατά την κλινική εξέταση, (4) Εξέλιξη των βλαβών-μη στόχων σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST.

\*\*Το 54 % των ασθενών με τοπικά προχωρημένο BCC δεν είχε ιστοπαθολογοανατομικά στοιχεία BCC στις 24 εβδομάδες.

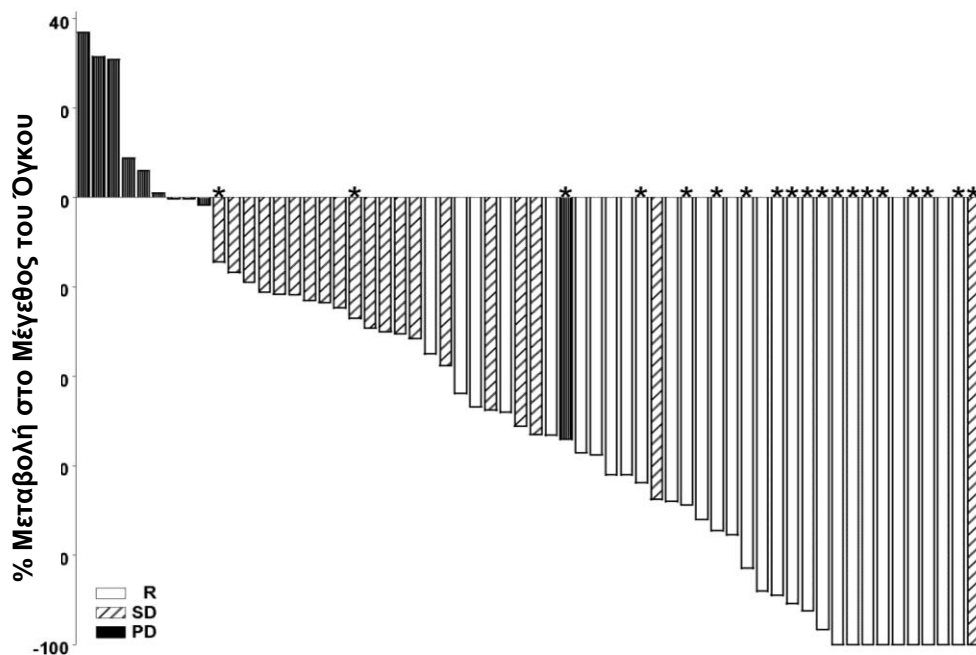
Όπως φαίνεται στα διαγράμματα τύπου καταρράκτη στις εικόνες 1 και 2, τα οποία απεικονίζουν τη μέγιστη μείωση στο μέγεθος της(ων) βλάβη(ών)-στόχου(ων) για κάθε ασθενή, η πλειοψηφία των ασθενών σε αμφότερες τις κοορτές εμφάνισε συρρίκνωση του όγκου, σύμφωνα με την εκτίμηση του ανεξάρτητου κέντρου αξιολόγησης (IRF).

**Εικόνα 1 Κοορή Μεταστατικού Βασικοκυτταρικού Καρκινώματος στη μελέτη SHH4476**



Σημείωση: Το μέγεθος του όγκου βασίζεται στο άθροισμα των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών - στόχων. PD = εξελισσόμενη νόσος, SD = σταθερή νόσος, PR = μερική ανταπόκριση. 3 ασθενείς είχαν βέλτιστη ποσοστιαία μεταβολή στο μέγεθος του όγκου της τάξης του 0. Οι εν λόγω ασθενείς παρουσιάζονται από τις ελάχιστες θετικές στήλες στην εικόνα. Τέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από την εικόνα: 3 ασθενείς με σταθερή νόσο εκτιμήθηκαν από βλάβες-μη στόχους μόνο και 1 ασθενής ήταν μη αξιολογήσιμος.

**Εικόνα 2 Κοορτή Τοπικά Προχωρημένου Βασικοκυτταρικού Καρκινώματος στη μελέτη SHH4476g**



Σημείωση: Το μέγεθος του όγκου βασίζεται στο άθροισμα των μεγαλύτερων διαστάσεων των βλαβών στόχων. PD = εξελισσόμενη νόσος, SD = σταθερή νόσος, R = ανταπόκριση, \* = πλήρης ίαση της(ων) εξέλκωσης(εων). Η εκτίμηση της ανταπόκρισης βασίστηκε στο σύνθετο καταληκτικό σημείο, το οποίο ορίστηκε παραπάνω. Τέσσερις ασθενείς δεν είχαν μετρήσεις βλάβης και δεν συμπεριλήφθηκαν στο διάγραμμα.

#### *Χρόνος έως τη μέγιστη μείωση του όγκου*

Μεταξύ των ασθενών που πέτυχαν μείωση του όγκου, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη μείωση του όγκου σημειώθηκε σε 5,6 και 5,5 μήνες για τους/τις ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αντίστοιχα, σύμφωνα με την εκτίμηση του ανεξάρτητου κέντρου αξιολόγησης (IRF). Σύμφωνα με την εκτίμηση του ερευνητή, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη μείωση του όγκου σημειώθηκε σε 6,7 και 5,5 μήνες για τους/τις ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αντίστοιχα.

#### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Σε μια διεξοδική μελέτη του διαστήματος QTc σε 60 υγιή άτομα, δεν υπήρξε καμία επίδραση των θεραπευτικών δόσεων του Erivedge στο διάστημα QTc.

#### *Αποτελέσματα της μετεγκριτικής μελέτης*

Μια μετεγκριτική, ανοικτής επισήμανσης, μη-συγκριτική, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (MO25616) διεξήχθη σε 1232 ασθενείς με προχωρημένο BCC, εκ των οποίων 1215 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια με laBCC (n = 1119) ή mBCC (n = 96). Το laBCC ορίστηκε ως δερματικές βλάβες που ήταν ακατάλληλες για χειρουργική επέμβαση (μη χειρουργήσιμες, ή για τις οποίες η χειρουργική επέμβαση θα οδηγήσει σε σημαντική παραμόρφωση) και για τις οποίες η ακτινοθεραπεία ήταν ανεπιτυχής ή αντενδείκνυται. Το μεταστατικό BCC ορίστηκε ως ιστολογικά επιβεβαιωμένη απομακρυσμένη μετάσταση. Πριν από την έναρξη στη μελέτη, η διάγνωση της BCC επιβεβαιώθηκε ιστολογικά. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με από του στόματος ημερήσια δόση του Erivedge 150mg.

Η μέση ηλικία για όλους τους ασθενείς ήταν 72 έτη. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (57%): 8% είχε mBCC, ενώ το 92% είχε laBCC. Για τη μεταστατική κοορτή, η πλειονότητα των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης (91%), της ακτινοθεραπείας (62%) και της συστηματικής θεραπείας (16%). Για την τοπικά προχωρημένη κοορτή, η πλειονότητα των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης (85%), της ακτινοθεραπείας (28%) και της συστηματικής θεραπείας (7%). Η

διάμεση διάρκεια της θεραπείας για όλους τους ασθενείς ήταν 8,6 μήνες (εύρος μηδέν έως 44,1). Μεταξύ των ασθενών στον πληθυσμό που μπορούσε να αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητα με μετρήσιμη και ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο, 68,5% και 36,9% ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία στις ομάδες laBCC και mBCC, αντίστοιχα, με βάση τα κριτήρια RECIST v1.1. Από τους ασθενείς που είχαν επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (μερική ή πλήρη), η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 23,0 μήνες (95% CI: 20,4, 26.7) στην κοορτή laBCC και 13,9 μήνες (95% CI: 9,2, NE) στην κοορτή mBCC. Πλήρης ανταπόκριση επετεύχθη στο 4,8% των ασθενών στην κοορτή mBCC και 33,4% στην κοορτή laBCC. Μερική ανταπόκριση επετεύχθη στο 32,1% των ασθενών στην κοορτή mBCC και 35,1% στην κοορτή laBCC.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Erivedge σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Το Erivedge είναι μία ιδιαίτερα διαπερατή ουσία με χαμηλή υδατοδιαλυτότητα (BCS Κατηγορίας 2). Η μέση (CV %) απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της εφάπαξ δόσης του Erivedge είναι 31,8 (14,5) %. Η απορρόφηση δύναται να κορεστεί όπως προκύπτει από την έλλειψη δόσοεξαρτώμενης αύξησης στην έκθεση μετά από εφάπαξ δόση 270 mg και 540 mg Erivedge. Υπό κλινικά σχετικές συνθήκες (σταθεροποιημένη κατάσταση), η φαρμακοκινητική του vismodegib δεν επηρεάζεται από την τροφή. Επομένως, το Erivedge μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τα γεύματα.

#### Κατανομή

Ο όγκος κατανομής του vismodegib είναι χαμηλός και κυμαίνεται από 16,4 σε 26,6 L. Η *in vitro* πρόσδεση του vismodegib στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι υψηλή (97 %) σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Το vismodegib δεσμεύεται τόσο στην ανθρώπινη λευκωματίνη ορού, όσο και στην άλφα-1-οξική γλυκοπρωτεΐνη (AAG). Η *in vitro* πρόσδεση στην AAG δύναται να κορεστεί σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις. Η *ex vivo* δέσμευση σε πρωτεΐνη του πλάσματος σε ανθρώπους ασθενείς είναι > 99 %. Οι συγκεντρώσεις του vismodegib σχετίζονται στενά με τα επίπεδα της AAG, παρουσιάζοντας παράλληλες διακυμάνσεις της AAG και του συνολικού vismodegib στον χρόνο και συνεπώς χαμηλά επίπεδα μη δεσμευμένου vismodegib.

#### Βιομετασχηματισμός

Το vismodegib αποβάλλεται αργά με ένα συνδυασμό του μεταβολισμού και της απέκκρισης της μητρικής φαρμακευτικής ουσίας. Το vismodegib εμφανίζεται κυρίως στο πλάσμα, με συγκεντρώσεις που εκπροσωπούν περισσότερο από το 98 % των συνολικών συγκεντρώσεων (συμπεριλαμβανομένων των σχετιζόμενων μεταβολιτών) στην κυκλοφορία. Οι μεταβολικές οδοί του vismodegib σε ανθρώπους περιλαμβάνουν την οξείδωση, τη γλυκουρονιδίωση και την όχι συχνή διάσπαση του δακτυλίου της πυριδίνης. Το CYP2C9 φαίνεται να εμπλέκεται εν μέρει στο μεταβολισμό του vismodegib *in vivo*.

#### Αποβολή

Μετά από την από του στόματος χορήγηση της ραδιοσημασμένης δόσης, το vismodegib απορροφάται και αποβάλλεται βραδέως με ένα συνδυασμό του μεταβολισμού και της απέκκρισης της μητρικής φαρμακευτικής ουσίας, η πλειονότητα του οποίου ανακτάται στα κόπρανα (82 % της χορηγηθείσας δόσης), με το 4,4 % της χορηγηθείσας δόσης να ανακτάται στα ούρα. Το vismodegib και τα σχετιζόμενα μεταβολικά προϊόντα αποβάλλονται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού. Μετά από τη συνεχή άπαξ ημερησίως δόσολογία, η φαρμακοκινητική του vismodegib φαίνεται ότι είναι μη γραμμική, λόγω της κορεσμένης απορρόφησης και της κορεσμένης πρωτεϊνικής δέσμευσης. Μετά από την εφάπαξ από του στόματος λαμβανόμενη δόση, το vismodegib έχει τελικό χρόνο ημιζωής περίπου 12 ημέρες.

Ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής του vismodegib σε σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμάται ότι είναι 4 ημέρες με τη συνεχή ημερήσια δοσολογία. Κατά τη συνεχή ημερήσια δοσολογία, εμφανίζεται τριπλάσια συσσώρευση των συνολικών συγκεντρώσεων του vismodegib στο πλάσμα.

Το vismodegib αναστέλλει το UGT2B7 in vitro και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η αναστολή μπορεί να συμβεί in vivo στο έντερο.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Σε κλινικές δοκιμές για το προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το 40 % περίπου των ασθενών ήταν γηριατρικοί ασθενείς ( $\geq 65$  ετών). Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού υποδεικνύουν ότι η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη συγκέντρωση του vismodegib σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

##### *Φύλο*

Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού συνδυασμένων δεδομένων από 121 άνδρες και 104 γυναίκες, το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του vismodegib.

##### *Φυλή*

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε μη Καυκάσιους ασθενείς. Από τη στιγμή που ο αριθμός των ατόμων μη Καυκάσιας καταγωγής αποτελούσε μόνο  $< 3\%$  του συνολικού πληθυσμού (6 Μαύροι, 219 Καυκάσιοι), η φυλή δεν αξιολογήθηκε ως συμμεταβλητή στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η νεφρική απέκκριση του από του στόματος χορηγούμενου vismodegib είναι χαμηλή. Επομένως, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι απίθανο να έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του vismodegib. Βάσει μίας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε ασθενείς με ήπια (CrCl με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) 50 έως 80 mL/λεπτό,  $n=58$ ) και μέτρια (CrCl με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) 30 έως 50 mL/λεπτό,  $n=16$ ) νεφρική δυσλειτουργία, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του vismodegib (βλ. παράγραφο 4.2). Πολύ περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι μείζονες οδοί απομάκρυνσης του vismodegib περιλαμβάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό και τη χοληφορική/εντερική απέκκριση. Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός δυσλειτουργίας βάσει της AST του ατόμου και των επιπέδων της ολικής χολερυθρίνης) μετά από πολλές δόσεις vismodegib, δείχθηκε ότι στους ασθενείς με ήπια (κριτήρια NCI-ODWG,  $n=8$ ), μέτρια (κριτήρια NCI-ODWG,  $n=6$ ) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κριτήρια NCI-ODWG,  $n=3$ ), το φαρμακοκινητικό προφίλ του vismodegib ήταν συγκρίσιμο με αυτό των ατόμων με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ( $n=9$ ) (βλ. παράγραφο 4.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Υπάρχουν ανεπαρκή φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του Erivedge εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους.

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Σε γενικές γραμμές, η ανεκτικότητα του Erivedge σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους και σκύλους περιορίστηκε από μη ειδικές εκδηλώσεις τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης αύξησης σωματικού βάρους και της κατανάλωσης τροφής. Επιπρόσθετα ευρήματα σε κλινικά σχετικές εκθέσεις περιλάμβαναν μεταβολές στα κόπρανα, σκελετικές μυϊκές συσπάσεις ή τρόμο, αλωπεκία, οίδημα, θυλακιώδη υπερκεράτωση και φλεγμονή του πέλματος των ζώων, και αυξημένα επίπεδα LDL και HDL χοληστερόλης. Μειωμένος



αιματοκρίτης ή αριθμός αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε σε ορισμένους σκύλους σε κλινικά σχετικές εκθέσεις. Ωστόσο, δεν υπήρξαν στοιχεία πρωτοπαθούς επίδρασης στον μυελό των οστών στα προσβεβλημένα ζώα.

### Καρκινογένεση

Μελέτες αξιολόγησης της καρκινογένεσης διενεργήθηκαν σε ποντικούς και αρουραίους. Ενδεχόμενη καρκινογένεση εντοπίστηκε μόνο σε αρουραίους και περιορίστηκε σε καλοήθεις όγκους του θύλακα της τρίχας, συμπεριλαμβανομένων του πιλοματριχώματος και του κερατοακανθώματος αντίστοιχα σε  $\geq 0,1$  φορές και  $\geq 0,6$  φορές της AUC σε σταθεροποιημένη κατάσταση (0-24 ώρες) της συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο. Δεν εντοπίστηκαν κακοήθεις όγκοι σε κανένα από τα δύο είδη που ελέγχθηκαν. Οι καλοήθεις όγκοι του θύλακα της τρίχας δεν έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το Etrivedge, και η συσχέτιση αυτού του ευρήματος προς τους ανθρώπους είναι αβέβαιη.

### Μεταλλαξιγένεση

Δεν υπήρξαν στοιχεία γενοτοξικότητας στις *in vitro* δοκιμασίες (ανάστροφη βακτηριακή μεταλλαξιγένεση [Ames] και δοκιμασίες χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα) ή στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών αρουραίων.

### Γονιμότητα

Στην ειδική μελέτη γονιμότητας 26 εβδομάδων του vismodegib σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν σημαντικά αυξημένα απόλυτη βάρη των σπερματοδόχων κύστεων και μειωμένα απόλυτα βάρη του προστάτη. Επιπλέον, η αναλογία του βάρους του οργάνου προς το τελικό βάρος σώματος ήταν σημαντικά αυξημένη για την επιδιδυμίδα, την ουρά της επιδιδυμίδας, τους όρχεις και τις σπερματοδόχους κύστες. Στην ίδια μελέτη δεν υπήρχαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα και δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα καταληκτικά σημεία της ανδρικής γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της ποσοστιαίας κινητικότητας του σπέρματος, στα 100 mg/kg/ημέρα στο τέλος της δοσολογικής φάσης ή στη φάση ανάκαμψης (που αντιστοιχεί σε 1,3 φορές επί της σταθερής κατάστασης AUC0-24h στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο). Επιπλέον, στις μελέτες γενικής τοξικότητας του vismodegib με διάρκεια έως και 26 εβδομάδων σε σεξουαλικά ώριμους αρουραίους και σκύλους, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα. Ο αυξημένος αριθμός εκφυλισμένων γεννητικών κυττάρων και η υποσπερμία που παρατηρήθηκαν σε σεξουαλικά ανώριμους σκύλους σε δόση  $\geq 50$  mg/kg/ημέρα στην 4 εβδομάδων μελέτη γενικής τοξικότητας, ήταν απροσδιορίστου σχέσης με το vismodegib.

Στην ειδική μελέτη γονιμότητας 26 εβδομάδων του vismodegib σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σχετιζόμενες με το vismodegib σε δόση 100 mg/kg/ημέρα αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των μειωμένων εμφυτεύσεων, του αυξημένου ποσοστού προεμφυτευτικών απωλειών, και του μειωμένου αριθμού μητέρων με βιώσιμα έμβρυα. Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοια ευρήματα μετά από περίοδο ανάρρωσης 16 εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν σχετικές ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις. Η έκθεση θηλυκών αρουραίων σε δόση 100 mg/kg/ημέρα αντιστοιχεί σε 1,2 φορές επί της σταθερής κατάστασης AUC0-24h στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο. Επιπλέον, στη μελέτη γενικής τοξικότητας 26 εβδομάδων του vismodegib, παρατηρήθηκε μειωμένος αριθμός ωχρών σωματιδίων σε δόση 100 mg/kg/ημέρα, η επίδραση δεν αναστράφηκε μέχρι το τέλος των 8 εβδομάδων της περιόδου ανάκαμψης.

### Τερατογένεση

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης, στην οποία αρουραίοι σε κατάσταση κήσης έλαβαν vismodegib καθημερινά κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, το vismodegib διαπέρασε τον πλακούντα και ήταν ιδιαίτερος τοξικός για το έμβρυο. Διαμαρτίες, συμπεριλαμβανομένων των κρανιοπροσωπικών ανωμαλιών, του ανοικτού περινέου και της απουσίας δακτύλων ή/και συνδακτυλίας, παρατηρήθηκαν σε έμβρυα θηλέων πειραματόζωων σε δόση που αντιστοιχούσε στο 20 % της τυπικής έκθεσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς, και 100 % επίπτωση εμβρυϊκής θνησιμότητας παρατηρήθηκε σε υψηλότερες δόσεις.

### Μεταγεννητική ανάπτυξη

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες εκτίμησης της πιθανότητας του vismodegib να επηρεάσει τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Ωστόσο, μη αναστρέψιμες ανωμαλίες στην ανάπτυξη των οδόντων και πρόωμο κλείσιμο της επιφυσιακής πλάκας του μηριαίου οστού που παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους σε κλινικά σημαντικές εκθέσεις, συνιστούν κινδύνους για τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Λαουρυλοθειϊκό νάτριο  
Ποβιδόνη (K29/32)  
Αμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατριούχο (Τύπος Α)  
Τάλκης  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Περίβλημα καψακίου

Οξείδιο σιδήρου, μέλαν (E172)  
Οξείδιο σιδήρου, ερυθρό (E172)  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Ζελατίνη

#### Μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας shellac  
Οξείδιο σιδήρου, μέλαν (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη-HDPE (υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο) με πάμα, ανθεκτική στη χρήση από παιδιά, η οποία περιέχει 28 σκληρά καψακία. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη. Το υλικό στο καπάκι της φιάλης είναι το πολυπροπυλένιο. Η επένδυση στο καπάκι είναι φύλλο αλουμινίου με επένδυση από κερωμένο χαρτόνι.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν στο τέλος της θεραπείας πρέπει να απορρίπτεται αμέσως από τον/την ασθενή σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις (εάν εφαρμόζεται, π.χ. επιστρέφοντας τα καψακία στον φαρμακοποιό ή τον ιατρό).

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/848/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12 Ιουλίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Μαΐου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

22 Νοεμβρίου 2018

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΜΑΗ) θα πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρχές ως προς τα ακόλουθα:

- Την επιστολή «Απευθείας Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες του Τομέα της Υγειονομικής Περίθαλψης» (DHPC), η οποία θα χρησιμοποιηθεί σε εθνικό επίπεδο
- Τη μεθοδολογία συλλογής πληροφοριών σχετικά με τη χρήση του Erivedge και τη συμμόρφωση με το πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης αναφορικά με την κύηση και την αποτελεσματικότητά του

- Τη μορφή και το περιεχόμενο του υλικού που απευθύνεται στον Επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και τον/την ασθενή

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διανείμει την επιστολή «Απευθείας Επικοινωνία με τους Επαγγελματίες του Τομέα της Υγειονομικής Περίθαλψης» κατά την κυκλοφορία του προϊόντος, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- Ένα βασικό κείμενο, όπως έχει συμφωνηθεί από τον Rapporteur
- Απαιτήσεις ειδικά για την κάθε χώρα, όπως έχουν συμφωνηθεί με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές αναφορικά με τα εξής:
  - Διάθεση του προϊόντος
  - Μέτρα, τα οποία διασφαλίζουν ότι έχουν πραγματοποιηθεί όλες οι κατάλληλες ενέργειες πριν από τη συνταγογράφηση και διάθεση του Erivedge

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διασφαλίζει συνεχώς ότι όλοι οι ιατροί, οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν το Erivedge, έχουν λάβει τα ακόλουθα:

Πληροφορίες προϊόντος

Εκπαιδευτικό υλικό επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

Κάρτα υπενθύμισης επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

Εκπαιδευτικό υλικό ασθενούς

Κάρτα υπενθύμισης ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης για το Erivedge θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Σύντομη περιγραφή του Erivedge, της εγκεκριμένης ένδειξης και της δοσολογίας του
- Απαιτήση ενημέρωσης των ασθενών για τους σχετιζόμενους με το Erivedge κινδύνους τερατογένεσης και την ανάγκη αποφυγής εμβρυϊκής έκθεσης
- Περιγραφή του προγράμματος αποφυγής κύησης και κατηγοριοποίηση των ασθενών βάσει φύλου και αναπαραγωγικής ηλικίας
- Πληροφορίες για τις συνιστώμενες μορφές αντισύλληψης, τόσο για τις γυναίκες, όσο και για τους άνδρες
- Υποχρεώσεις του επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης σε σχέση με τη συνταγογράφηση του Erivedge
  - Ανάγκη παροχής διεξοδικών συμβουλών και συμβουλευτικής προς τους/τις ασθενείς
  - Διασφάλιση ότι οι ασθενείς δύνανται να συμμορφωθούν με τις απαιτήσεις ασφαλούς χρήσης του Erivedge
  - Ανάγκη να παρασχεθεί στους/στις ασθενείς εκπαιδευτικό υλικό ασθενούς και κάρτες υπενθύμισης ασθενούς
- Συμβουλές ασφάλειας για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Ανάγκη για επαρκή μέτρα αντισύλληψης (ακόμη και εάν η γυναίκα έχει αμηνόρροια) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
  - Δοκιμασία κύησης σε διάστημα 7 ημερών το αργότερο πριν από την έναρξη της θεραπείας, και μηνιαίες δοκιμασίες κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας
  - Ανάγκη άμεσης διακοπής του Erivedge σε περίπτωση υποψίας κύησης
  - Ανάγκη άμεσης αναφοράς υποψίας κύησης εκ μέρους της ασθενούς στον θεράποντα επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης
- Συμβουλές ασφάλειας για τους άνδρες
  - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών, εάν η σεξουαλική σύντροφος του ασθενούς είναι έγκυος ή είναι γυναίκα που δύναται να μείνει έγκυος (ακόμη και εάν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή του σπερματικού πόρου) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge

- Ανάγκη άμεσης αναφοράς εκ μέρους του ασθενούς στον θεράποντα επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, εάν η σύντροφός του μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια λήψης του Erivedge ή λίγο μετά από τη διακοπή της λήψης του Erivedge
- Να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση
- Απαιτήσεις σε περίπτωση κύησης
  - Οδηγίες για τη διακοπή του Erivedge σε περίπτωση υποψίας κύησης
  - Ανάγκη παραπομπής του/της ασθενούς σε ειδικό ιατρό
  - Τοπικά στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά τυχόν πιθανολογούμενης κύησης
  - Έντυπο αναφοράς κύησης
- Ενημερώστε τους/τις ασθενείς ότι δεν θα πρέπει να δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Erivedge και για 24 μήνες μετά από την τελευταία τους δόση
- Κατάλογος ελέγχου για τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, ο οποίος διασφαλίζει ότι οι ασθενείς λαμβάνουν κατάλληλη συμβουλευτική
- Ανάγκη διασφάλισης ότι όλοι/ες οι ασθενείς συμπληρώνουν και υπογράφουν τη Φόρμα Επιβεβαίωσης Συμβουλευτικής του Erivedge, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνεται στο εκπαιδευτικό υλικό του επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης
- Έντυπα αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών
- Πληροφορίες για τη μεθοδολογία, οι οποίες έχουν συμφωνηθεί με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές, για τη συλλογή πληροφοριών που αφορούν στη χρήση του Erivedge και τη συμμόρφωση με το πρόγραμμα φαρμακοεπαγρύπνησης κύησης και την αποτελεσματικότητά του.

Το εκπαιδευτικό υλικό ασθενούς για το Erivedge θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες για τους/τις ασθενείς αναφορικά με τους σχετιζόμενους με το Erivedge κινδύνους τερατογένεσης και την ανάγκη αποφυγής της εμβρυϊκής έκθεσης
- Περιγραφή της κάρτας υπενθύμισης ασθενούς
- Ανάγκη για επαρκή αντισύλληψη και ορισμός της επαρκούς αντισύλληψης
- Εθνικές ή άλλες ισχύουσες ειδικές ρυθμίσεις για τη συνταγογράφηση του Erivedge προς διάθεση
- Να μη δίνεται το Erivedge σε άλλο άτομο
- Πληροφορίες για την απόρριψη της ανεπιθύμητης φαρμακευτικής αγωγής
- Ανάγκη φύλαξης των καψακίων του Erivedge σε σημείο που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά
- Ο/η ασθενής δεν θα πρέπει να δωρίζει αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση
- Η ασθενής δεν θα πρέπει να θηλάζει κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση
- Ο/η ασθενής θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες
- Πληροφορίες για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Περιγραφή του προγράμματος αποφυγής κύησης
  - Ανάγκη για επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
  - Δοκιμασία κύησης σε διάστημα 7 ημερών το αργότερο πριν από την έναρξη της θεραπείας, και μηνιαίες δοκιμασίες κύησης υπό ιατρική επίβλεψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας
  - Ανάγκη άμεσης διακοπής του Erivedge σε περίπτωση υποψίας κύησης
  - Ανάγκη άμεσης αναφοράς εκ μέρους της ασθενούς υποψίας κύησης στον θεράποντα επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης

- Πληροφορίες για τους άνδρες
  - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών (ακόμη και εάν ο άνδρας έχει υποβληθεί σε εκτομή του σπερματικού πόρου), εάν η σεξουαλική σύντροφος του ασθενούς είναι έγκυος ή είναι γυναίκα που δύναται να μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
  - Εάν η σύντροφος του ασθενούς μείνει έγκυος, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως τον θεράποντα επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης
  - Να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση

Η κάρτα υπενθύμισης επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Ανάγκη μηνιαίων δοκιμασιών κύησης, ακόμη και εάν η ασθενής έχει αμηνόρροια
  - Ανάγκη για επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
  - Να μη θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
- Πληροφορίες για τους άνδρες
  - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής με γυναίκα-σύντροφο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από τη θεραπεία με Erivedge
  - Να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση
- Ανάγκη ενημέρωσης των ασθενών για την άμεση αναφορά προς τον θεράποντα επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, εάν υπάρχει υποψία κύησης σε γυναίκα-ασθενή, ή σε γυναίκα-σύντροφο άνδρα-ασθενούς
  - Ο επαγγελματίας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εκτιμήσει την κατάσταση της κύησης, να συμβουλευτεί την ασθενή για τον κίνδυνο τερατογένεσης και να παραπέμψει την ασθενή σε ειδικό ιατρό για συμβουλευτική
  - Ο επαγγελματίας του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να αναφέρει τις επιβεβαιωμένες κήσεις στον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας
- Υπενθυμίζετε στους/στις ασθενείς να επιστρέφουν τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο τέλος της θεραπείας (η απόρριψη θα εξαρτάται από τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις)
- Υπενθυμίζετε στους/στις ασθενείς να μη δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση

Η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Πληροφορίες για τους/τις ασθενείς αναφορικά με τους σχετιζόμενους με το Erivedge κινδύνους τερατογένεσης και την ανάγκη αποφυγής της εμβρυϊκής έκθεσης
- Να μη δωρίζουν αίμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση
- Πληροφορίες για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία
  - Ανάγκη για μηνιαίες δοκιμασίες κύησης
  - Ανάγκη για επαρκή μέτρα αντισύλληψης
  - Ανάγκη άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, εάν υπάρχει υποψία κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε 24 μήνες μετά από τη θεραπεία
- Πληροφορίες για τους άνδρες
  - Ανάγκη χρήσης προφυλακτικών κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής με γυναίκα-σύντροφο
  - Να μη δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση



- Ανάγκη επικοινωνίας με τον επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, εάν η γυναίκα-σύντροφος υποψιάζεται ότι έμεινε έγκυος ενώ ο ασθενής ήταν υπό θεραπεία με Erivedge ή σε διάστημα 2 μηνών μετά από τη θεραπεία
- Να επιστρέφουν τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο τέλος της θεραπείας (η απόρριψη θα εξαρτάται από τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις)
- Τηλέφωνα επικοινωνίας σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Erivedge 150 mg σκληρά καψάκια  
vismodegib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg vismodegib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μη συνθλίβετε, ανοίγετε ή μασάτε το καψάκιο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Από του στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κίνδυνος σοβαρών συγγενών ανωμαλιών  
Μη χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή θηλασμού  
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια θα πρέπει να επιστρέφονται στο τέλος της θεραπείας

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/848/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

erivedge

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Erivedge 150 mg σκληρά καψάκια  
vismodegib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg vismodegib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη.  
Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Μη συνθλίβετε, ανοίγετε ή μασάτε το καψάκιο  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κίνδυνος σοβαρών συγγενών ανωμαλιών  
Μη χρησιμοποιείτε κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή θηλασμού  
Πρέπει να ακολουθείτε το Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια θα πρέπει να επιστρέφονται στο τέλος της θεραπείας

**11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/848/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Erivedge 150 mg σκληρά καψάκια vismodegib

Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο του εμβρύου ή του βρέφους λίγο μετά από τη γέννησή του. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Πρέπει να ακολουθείτε τις συμβουλές για την αντισύλληψη που περιγράφονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Erivedge και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Erivedge
3. Πώς να πάρετε το Erivedge
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Erivedge
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Erivedge και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Erivedge

Το Erivedge είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο και περιέχει τη δραστική ουσία vismodegib.

##### Ποια είναι η χρήση του Erivedge

Το Erivedge χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μία μορφή καρκίνου του δέρματος, η οποία ονομάζεται προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος:

- έχει διασπαρθεί σε άλλα σημεία του σώματος (ονομάζεται «μεταστατικό» βασικοκυτταρικό καρκίνωμα)
- έχει διασπαρθεί σε γειτονικές περιοχές (ονομάζεται «τοπικά προχωρημένο» βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) και ο γιατρός σας αποφασίζει ότι η θεραπεία με χειρουργική επέμβαση ή ακτινοβολία είναι ακατάλληλη.

##### Πώς δρα το Erivedge

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται όταν το DNA στα φυσιολογικά κύτταρα του δέρματος υφίσταται βλάβη, την οποία δεν μπορεί να αποκαταστήσει το σώμα. Η βλάβη αυτή μπορεί να αλλάξει τον τρόπο δράσης ορισμένων πρωτεϊνών σε αυτά τα κύτταρα, με αποτέλεσμα τα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη να καθίστανται καρκινικά και να ξεκινά η ανάπτυξη και η διαίρεσή τους. Το Erivedge είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο, το οποίο δρα ελέγχοντας μία από τις βασικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτό μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την

ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, ή μπορεί να τα εξουδετερώσει. Ως εκ τούτου, ο καρκίνος του δέρματός σας μπορεί να συρρικνωθεί.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Erivedge**

Διαβάστε τις συγκεκριμένες οδηγίες που σας έχουν δοθεί από το γιατρό σας, ειδικά για τις επιδράσεις του Erivedge στα έμβρυα.

Διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες του εντύπου ασθενούς και της κάρτας υπενθύμισης ασθενούς που σας δόθηκαν από το γιατρό σας.

### **Μην πάρετε το Erivedge**

- εάν είστε αλλεργικός/ή στο vismodegib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια 24 μηνών μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει γιατί το Erivedge μπορεί να βλάψει ή να προκαλέσει τον θάνατο του εμβρύου σας.
- εάν θηλάζετε ή προγραμματίζετε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια 24 μηνών μετά από την τελική δόση αυτού του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει γιατί είναι άγνωστο εάν το Erivedge μπορεί να περάσει στο γάλα σας και να προκαλέσει βλάβη στο βρέφος σας.
- εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος αλλά δεν είστε σε θέση ή δεν επιθυμείτε να ακολουθήσετε τα απαραίτητα μέτρα αποφυγής της εγκυμοσύνης που αναφέρονται στο Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge.
- εάν παίρνετε, επίσης, βότανο St. John (Hypericum perforatum) – ένα φυτικό σκεύασμα, το οποίο χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη (βλέπε «Άλλα φάρμακα και Erivedge»).

Περισσότερες πληροφορίες για τα παραπάνω θέματα παρατίθενται στις παραγράφους «Κύηση, γαλουχία και γονιμότητα» και «Αντισύλληψη - για άνδρες και γυναίκες».

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε βέβαιος/η, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Erivedge.

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Erivedge, εάν έχετε ερωτήσεις για τις πληροφορίες αυτής της ενότητας:

- Δεν θα πρέπει να δωρίζετε αίμα οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.
- Εάν είστε άνδρας, δεν θα πρέπει να δωρίσετε σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση.
- Ο γιατρός σας θα πρέπει να εξετάζει το δέρμα σας τακτικά για έναν τύπο καρκίνου που ονομάζεται «δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο». Δεν είναι γνωστό εάν το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο σχετίζεται με τη θεραπεία με Erivedge. Συνήθως αυτός ο τύπος αλλοίωσης εμφανίζεται σε δέρμα που έχει υποστεί βλάβες από τον ήλιο, παραμένει τοπικός και μπορεί να θεραπευτεί. Συζητήστε με τον γιατρό σας σε περίπτωση που παρατηρήσετε οποιοσδήποτε αλλαγές στο δέρμα σας.
- Μην δίνετε ποτέ αυτό το φάρμακο σε άλλα άτομα. Επιστρέψτε τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια στο τέλος της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με το πού θα πρέπει να επιστρέψετε τα καψάκια.

## Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Erivedge σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν συνιστάται. Αυτό οφείλεται στο ότι είναι άγνωστο εάν είναι ασφαλές ή αποτελεσματικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει την αναστολή ανάπτυξης των οστών και να οδηγήσει σε πρόωμη έναρξη της ήβης (πριν από την ηλικία των 8 ετών στα κορίτσια ή την ηλικία των 9 ετών στα αγόρια). Αυτό μπορεί να συμβεί ακόμη και μετά τη διακοπή του Erivedge. Διαπιστώθηκαν προβλήματα με την ανάπτυξη των οδόντων και των οστών σε μελέτες σε ζώα με αυτό το φάρμακο.

## Άλλα φάρμακα και Erivedge

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Στα φάρμακα αυτά περιλαμβάνονται επίσης τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, οι βιταμίνες και τα φυτικά φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Erivedge, ή να καταστήσουν πιθανότερη την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Το Erivedge μπορεί να επηρεάσει, επίσης, τον τρόπο δράσης ορισμένων άλλων φαρμάκων.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ριφαμπικίνη, – χρησιμοποιείται για βακτηριακές λοιμώξεις,
- καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη – χρησιμοποιούνται για την επιληψία,
- εζιτιμίμη και στατίνες, όπως ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη – χρησιμοποιούνται για τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης,
- μοξεντάνη, γλιβενκλαμίδη, ρεπαγλινίδη, βαλσαρτάνη,
- τοποτεκάνη – χρησιμοποιείται για ορισμένες μορφές καρκίνου,
- σουλφασαλαζίνη – χρησιμοποιείται για ορισμένες φλεγμονώδεις διαταραχές, και ιδιαίτερα,
- βότανο St. John (*Hypericum perforatum*) – φυτικό σκεύασμα, το οποίο χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη, καθώς δεν πρέπει να το χρησιμοποιείτε παράλληλα με το Erivedge.

## Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

### Κύηση

Μην πάρετε το Erivedge εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια 24 μηνών μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.

Πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία και να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν: έχετε χάσει ή νομίζετε ότι έχετε χάσει μία περίοδο, ή εάν είχατε ασυνήθιστη αιμορραγία εμμήνου ρύσεως, ή υποψιάζεστε ότι είστε έγκυος. Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erivedge, πρέπει να σταματήσετε τη θεραπεία και να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Μπορεί, επίσης, να οδηγήσει στο θάνατο του εμβρύου. Οι ειδικές οδηγίες, (Πρόγραμμα Αποφυγής Κύησης του Erivedge), οι οποίες σας δόθηκαν από τον γιατρό σας, περιέχουν πληροφορίες ειδικά για τις επιδράσεις του Erivedge στα έμβρυα.

#### Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 24 μήνες μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου. Δεν είναι γνωστό εάν το Erivedge μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να προκαλέσει βλάβη στο βρέφος σας.

#### Γονιμότητα

Το Erivedge ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητα μίας γυναίκας να αποκτήσει παιδιά. Ορισμένες γυναίκες που έπαιρναν Erivedge σταμάτησαν να έχουν περίοδο. Εάν σας συμβεί αυτό, δεν είναι γνωστό εάν η περιόδός σας επανέλθει. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν επιθυμείτε να αποκτήσετε παιδιά στο μέλλον.

#### **Αντισύλληψη – για άνδρες και γυναίκες**

##### Για τις γυναίκες που παίρνουν Erivedge

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ρωτήστε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος. Ακόμη και αν έχει σταματήσει η περιόδός σας, είναι ουσιαστικό να ρωτήσετε τον γιατρό σας εάν υπάρχει κίνδυνος σε σχέση με την πιθανότητα να μείνετε έγκυος.

Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος:

- πρέπει να πάρετε προφυλάξεις ώστε να μη μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Erivedge
- χρησιμοποιήστε 2 μεθόδους αντισύλληψης, – μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο και μία μέθοδο φραγμού (παρακαλείστε να ανατρέξετε στα παραδείγματα παρακάτω)
- πρέπει να συνεχίσετε την αντισύλληψη για 24 μήνες μετά από την τελευταία σας δόση αυτού του φαρμάκου – γιατί το Erivedge μπορεί να παραμείνει στο σώμα σας για έως 24 μήνες μετά από την τελευταία σας δόση.

Μέθοδος συνιστώμενης αντισύλληψης: Μιλήστε με τον γιατρό σας για τις δύο καλύτερες μεθόδους αντισύλληψης για την περίπτωσή σας.

Χρησιμοποιήστε μία ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο, όπως είναι:

- η αντισυλληπτική ένεση depot
- η ενδομήτρια συσκευή («το σπирάλ» ή IUD)
- η χειρουργική στείρωση.

Πρέπει να χρησιμοποιήσετε, επίσης, μία μέθοδο φραγμού, όπως είναι:

- το προφυλακτικό (με σπέρματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο)
- το διάφραγμα (με σπέρματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο).

Ο γιατρός σας θα εξασφαλίσει να υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης:

- το αργότερο εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της θεραπείας – για να διαπιστωθεί ότι δεν είστε ήδη έγκυος
- κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια των 24 μηνών μετά από την τελευταία σας δόση αυτού του φαρμάκου εάν:

- πιστεύετε ότι η αντισύλληψη ήταν ανεπιτυχής για οποιονδήποτε λόγο,
- η περιόδός σας σταματήσει,

- σταματήσετε να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη,
- πρέπει να αλλάξετε αντισύλληψη.

#### Για τους άνδρες που παίρνουν Erivedge

Το Erivedge μπορεί να περάσει στο σπέρμα. Χρησιμοποιείτε πάντα προφυλακτικό (με σπερματοκτόνο, εάν είναι διαθέσιμο), ακόμη και μετά από εκτομή του σπερματικού πόρου, κατά τη σεξουαλική επαφή με γυναίκα σύντροφο. Να το κάνετε αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.

Δεν θα πρέπει να δωρίσετε σπέρμα οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 μήνες μετά από την τελευταία δόση αυτού του φαρμάκου.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Το Erivedge δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητα σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν δεν είστε βέβαιος/η.

#### **Το Erivedge περιέχει λακτόζη και νάτριο**

Το Erivedge περιέχει μία μορφή σακχάρου, η οποία ονομάζεται λακτόζη. Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Erivedge**

Πάντοτε να παίρνετε το Erivedge αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Λήψη του φαρμάκου**

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο καθημερινά.

- Καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο με λίγο νερό.
- Μη συνθλίβετε, ανοίγετε ή μασάτε το καψάκιο, για να αποφύγετε την ακούσια έκθεση στο περιεχόμενο του καψακίου.
- Το Erivedge μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Erivedge από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Erivedge από την κανονική, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Erivedge**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, αλλά συνεχίστε με την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Erivedge**

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να απευθυνθείτε πρώτα στον γιατρό σας καθώς αυτό θα μπορούσε να καταστήσει τη θεραπεία σας λιγότερο αποτελεσματική.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Erivedge μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Το Erivedge μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε θάνατο του εμβρύου ή του βρέφους λίγο μετά από τη γέννησή του. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 2 «Μην πάρετε το Erivedge» και «Κύηση, γαλουχία και γονιμότητα»).

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά σοβαρότητας και συχνότητας:

##### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- απώλεια της μηνιαίας περιόδου σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία,
- απώλεια όρεξης και απώλεια βάρους,
- αίσθημα κόπωσης,
- μυϊκός σπασμός,
- διάρροια,
- απώλεια τριχών (αλωπεκία),
- εξάνθημα
- αλλαγή στη γεύση ή πλήρης απώλεια της γεύσης,
- δυσκοιλιότητα,
- έμετος ή αίσθημα εμέτου (ναυτία),
- στομαχικές διαταραχές ή δυσπεψία,
- αρθραλγία,
- πόνος (γενικά) ή πόνος στα χέρια σας, στα πόδια,
- φαγούρα.

##### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):**

- πόνος στο στήθος, στη ράχη ή στα πλευρά,
- έλλειψη ενεργητικότητας ή αδυναμία (εξασθένιση),
- απώλεια νερού από το σώμα (αφυδάτωση),
- πόνος στους μυς, τένοντες, συνδέσμους, οστά,
- πόνος στο στομάχι,
- απώλεια γεύσης,
- ανώμαλη τριχοφυΐα,
- πτώση βλεφαρίδων (μαδάρωση),
- μεταβολές στις αιματολογικές εξετάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν αυξημένες τιμές στις ηπατικές εξετάσεις ή αυξημένες τιμές κρεατινικής φωσφοκινάσης (μια πρωτεΐνη κυρίως από μυ).

##### **Όχι γνωστή συχνότητα**

- Σταματάει η ανάπτυξη των οστών (πρόωρη σύγκλιση επιφύσεων)
- Πρόωρη εφηβεία (πρώιμη ήβη)
- Ηπατική βλάβη

##### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας (βλ. λεπτομέρειες παρακάτω). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

##### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Erivedge**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και το κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
- Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια.
- Στο τέλος της θεραπείας σας θα πρέπει να επιστρέψετε όλα τα μη χρησιμοποιημένα καψάκια. Αυτό θα αποτρέψει τη λανθασμένη χρήση και θα βοηθήσει στην προστασία του περιβάλλοντος. Συζητήστε με τον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας σχετικά με το πού θα πρέπει να επιστρέψετε το φάρμακο.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Erivedge**

- Η δραστική ουσία είναι το vismodegib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg vismodegib. • Τα άλλα συστατικά είναι:
- Περιεχόμενα καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, λαουρυλοθειικό νάτριο, ποβιδόνη (K29/32), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου (Τύπος Α), τάλκ και στεατικό μαγνήσιο.
- Περιβλήμα καψακίου: ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172), διοξείδιο τιτανίου, ζελατίνη,
- Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (shellac glaze) και μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Erivedge και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα καψάκια έχουν ροζ αδιαφανές έγχρωμο σώμα, το οποίο φέρει την ένδειξη «150 mg» και γκριζό κάλυμμα, το οποίο φέρει την ένδειξη «VISMO» σε μαύρη βρώσιμη μελάνη. Διατίθενται σε φιάλες με πόμα ανθεκτικό στη χρήση από παιδιά που περιέχουν 28 καψάκια. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1



D79639 Grenzach-Wyhlen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

**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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Malta**

(Βλέπε Ιρλανδία)

**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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών εγκρίθηκε για τελευταία φορά το Νοέμβριο 2018**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>  
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Στο πλαίσιο του Προγράμματος Αποφυγής Κύησης του Etivedge, όλοι/ες οι ασθενείς θα λάβουν:

- Έντυπο Ασθενούς
- Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς

Παρακαλείστε να ανατρέξετε σε αυτά τα έγγραφα για περαιτέρω πληροφορίες.