

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erivedge 150 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg vismodegibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 71,5 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Rausvas nepermatomas kapsulės korpusas, ant kurio juodu rašalu yra užrašyta „150 mg“, ir pilkas nepermatomas kapsulės dangtelis, ant kurio juodu rašalu užrašyta „VISMO“. Ši kapsulė yra „I dydžio“ (matmenys 19,0 mm x 6,6 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Erivedge yra skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius:

- simptomine metastazavusia bazalinių ląstelių karcinoma;
- lokaliai pažengusia bazalinių ląstelių karcinoma, kai negalimas chirurginis ar spindulinis gydymas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Erivedge skirti arba jo skyrimą prižiūrėti gali tik gydytojas specialistas, turintis patvirtintose indikacijose nurodytų būklių gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra viena 150 mg kapsulė, geriama vieną kartą per parą.

Praleistos dozės

Pacientui reikia paaiškinti, kad praleidęs dozę jos nebegertų, tačiau įprastu metu gertų kitą dozę.

Gydymo trukmė

Klinikinių tyrimų metu gydymas Erivedge būdavo tęsiamas iki ligos progresavimo arba iki kol toksinis poveikis tapdavo nebepriimtinas. Remiantis individualiu toleravimu, buvo leidžiama gydymą laikinai nutraukti ne ilgiau kaip 4 savaitėms.

Tęsiamo gydymo naudą reikia įvertinti reguliariai, optimali gydymo trukmė kiekvienam pacientui yra skirtinga.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Iš visų 138 pacientų, sirgusių pažengusia bazalinių ląstelių karcinoma ir dalyvavusių 4 Erivedge klinikiniuose tyrimuose, maždaug 40 % pacientų buvo 65 metų ir vyresni, o saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp šių ir jaunesnių pacientų stebėta iš esmės nebuvo.

Inkstų veiklos sutrikimas

Nesitikima, kad pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, galėtų pakisti vismodegibo eliminacija, todėl šiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vaisto vartojimo duomenų yra labai nedaug. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, būklę reikia atidžiai stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo.

Kepenų veiklos sutrikimas

Dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, apibrėžiamas pagal Nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės (angl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group – NCI-ODWG*) priimtus kriterijus sutrikusiai kepenų veiklai apibūdinti:

- nesunkus: bendrojo bilirubino (BB) koncentracija \leq viršutinė normos riba (VNR), aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas $>$ VNR arba $VNR < BB \leq 1,5 \times VNR$ ir bet koks AST aktyvumas;
- vidutinio sunkumo: $1,5 \times VNR < BB < 3 \times VNR$, bet koks AST aktyvumas;
- sunkus: $3 \times VNR < BB < 10 \times VNR$, bet koks AST aktyvumas;

(žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Erivedge saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti.

Šio vaistinio preparato vaikams ir paaugliams iki 18 metų vartoti negalima, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Vartojimo metodas

Erivedge yra numatytas vartoti per burną. Šios kapsulės privalo būti nurytos nepažeistos, užgeriant vandeniu, valgio metu arba nevalgius (žr. 5.2 skyrių). Norint išvengti atsitiktinio poveikio pacientui ar sveikatos priežiūros specialistui, šių kapsulių negalima atidaryti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Nėščia ar žindanti moteris (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vaisinga moteris, nesilaikanti Erivedge nėštumo prevencijos programos reikalavimų (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vartojimas kartu su jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Embriono ar vaisiaus mirtis arba sunkūs apsigimimai

Nėštumo metu vartojamas Erivedge gali sąlygoti embriono ar vaisiaus žūtį arba sunkius apsigimimus (žr. 4.6 skyrių). Įrodyta, kad *Hedgehog* signalo perdavimo kelio inhibitoriai (žr. 5.1 skyrių), tokie kaip vismodegibas, daugumai gyvūnų rūšių yra embriotoksiški ir (arba) teratogeniški ir gali sąlygoti sunkius apsigimimus, įskaitant kaukolės veidinės dalies pakitimus, vidurinės linijos (kūno simetrijos) defektus ir galūnių defektus (žr. 5.3 skyrių). Erivedge nėštumo metu skirti draudžiama.

Vaisingos moters (toliau – VM) kriterijai

Erivedge nėštumo prevencijos programoje VM apibrėžiama kaip:

- lytiškai brandi moteris,
 - kuriai per pastaruosius iš eilės 12 mėnesių bet kada yra buvusios natūralios mėnesinės,
 - kuriai nėra atlikta histerektomija ar abipusė ovarektomija, arba kuriai nėra mediciniškai patvirtinto nuolatinio prieššlaikinio kiaušidžių nepakankamumo,
 - neturinti XY genotipo, neserganti Turnerio sindromu ar gimdos agenezija,
 - kuriai dėl priešvėžinės terapijos, įskaitant gydymą Erivedge, išsivystė amenorėja.

Konsultavimas

VM

Erivedge draudžiama skirti vaisingoms moterims, neatitinkančioms Erivedge nėštumo prevencijos programos reikalavimų.

VM privalo suprasti, kad:

- Erivedge dar negimusiam kūdikiui kelia teratogeninio poveikio pavojų;
- ji negali vartoti Erivedge, jeigu ji yra nėščia arba planuoja pastoti;
- likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo Erivedge pradžios sveikatos priežiūros specialisto atliktas jos nėštumo testas turi būti neigiamas;
- net jeigu pasireiškė amenorėja, gydymo metu kas mėnesį atliekamas jos nėštumo testas turi būti neigiamas;
- Erivedge vartojimo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo jai draudžiama pastoti;
- ji turi gebėti tinkamai naudotis veiksmingais kontracepcijos metodais;
- vartodama Erivedge ji privalo naudotis 2 rekomenduotais kontracepcijos metodais (žr. poskyrį „Kontracepcija“ žemiau ir 4.6 skyrių), nebent ji įsipareigoja visiškai neturėti lytinių santykių (lytinė abstinencija);
- ji privalo pasakyti savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu gydymosi metu arba per 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo:
 - ji pastoja arba galvoja, kad dėl kokios nors priežasties gali būti nėščia;
 - tikėtinu laiku neturi mėnesinių;
 - nustoja naudotis kontracepcijos priemonėmis, nebent įsipareigoję susilaikyti nuo lytinių santykių (lytinė abstinencija);
 - jai prireikia pakeisti kontracepciją gydymo metu.
- Erivedge vartojimo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės jai draudžiama žindyti.

Vyrų

Vismodegibas patenka į sėklą. Norint išvengti galimos vaisiaus ekspozicijos nėštumo metu, pacientas vyras privalo suprasti, kad:

- Erivedge dar negimusiam kūdikiui sukels teratogeninio poveikio pavojų, jeigu jis turės nesaugių lytinių santykių su nėščia moterimi;
- jis privalo visada naudotis rekomenduota kontracepcija (žr. poskyrį „Kontracepcija“ žemiau ir 4.6 skyrių);
- jeigu Erivedge vartojimo laikotarpiu ir dar per 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo jo lytinė partnerė pastoja, jis turi pasakyti savo sveikatos priežiūros specialistui.

Sveikatos priežiūros specialistų (SPS)

SPS privalo mokyti savo pacientus, kad jie suprastų ir sutiktų su visomis Erivedge nėštumo prevencijos programos nuostatomis.

Kontracepcija

VM

Gydymo Erivedge metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo pacientės moteris privalo naudotis dviem rekomenduotais kontracepcijos metodais, įskaitant vieną labai veiksmingą metodą ir barjerinį metodą (žr. 4.6 skyrių).

Vyrai

Vartodami Erivedge ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo pacientai vyrai kiekvienų lytinių santykių su moterimi metu privalo naudotis prezervatyvu (su spermicidu, jei įmanoma), net jeigu yra atlikta vazektomija (žr. 4.6 skyrių).

Nėštumo nustatymas

VM nėštumo testą turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo pradžios bei kas mėnesį gydymo metu. Nėštumo testo minimalus jautrumas turi būti 25 mTV/ml, koks yra prieinamas vietoje. Pacientėms, kurioms gydymo Erivedge metu yra amenoreja, nėštumo nustatymo testus gydymo metu taip pat reikia atlikti kas mėnesį.

Išrašymo ir išdavimo apribojimai vaisingoms moterims

Pirmąją Erivedge pakuotę išrašyti ir išduoti reikia daugiausia per 7 dienas nuo neigiamo nėštumo testo rezultato dienos (nėštumo testo atlikimo diena laikoma 1-ąja diena). Erivedge išrašyti galima ne daugiau kaip 28 gydymo dienoms, o gydymo pratęsimui yra būtinas naujas receptas.

Mokomoji medžiaga

Norėdamas padėti sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams išvengti embriono ir vaisiaus ekspozicijos Erivedge, registruotojas pateiks mokomąją medžiagą (Erivedge nėštumo prevencijos programą), išryškindamas galimus pavojus vartojant Erivedge.

Poveikiai postnataliniam vystymuisi

Erivedge vartojusiems vaikams nustatyta priešlaikinio epifizijų suaugimo ir per ankstyvo lytinio brendimo atvejų. Dėl ilgo vaistinio preparato pusinės eliminacijos laiko, šie reiškiniai gali pasireikšti ar progresuoti ir nutraukus vaistinio preparato vartojimą. Tyrimuose su gyvūnų rūšimis įrodyta, kad vismodegibas sąlygoja sunkius negrįžtamus dantų augimo pokyčius (odontoblastų degeneraciją ar nekrozę, skysčiu užpildytų cistų susidarymą dantenose, šaknies kanalo kaulėjimą ar kraujosruvas) bei epifizinės augimo plokštelės užsidarymą. Priešlaikinio epifizijų suaugimo radiniai rodo mažo ūgio ir dantų deformacijų pavojų kūdikiams ir vaikams (žr. 5.3 skyrių).

Kraujo davimas

Erivedge vartojimo laikotarpiu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pacientai kraujo duoti negali.

Spermos donorystė

Pacientai vyrai Erivedge vartojimo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės spermos donorais būti negali.

Sąveikos

Reikia vengti gydyti kartu su stipriais CYP induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu ar fenitoinu), kadangi negalima atmesti vismodegibo koncentracijos plazmoje sumažėjimo ir jo veiksmingumo sumažėjimo pavojaus (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK)

Pažengusia BLK sergantiems pacientams yra didesnis pavojus susirgti OPLK. Yra pastebėta OPLK atvejų pažengusia BLK sirgusiems ir Erivedge gydytiems pacientams. Ar OPLK yra susijusi su gydymu Erivedge, nėra nustatyta. Dėl to visus Erivedge vartojančius pacientus reikia įprastai stebėti, o OPLK reikia gydyti taikant standartines terapijas.

Papildomos atsargumo priemonės

Pacientus reikia įspėti, kad jie niekada šio vaistinio preparato neduotų kitam asmeniui, o gydymo pabaigoje visas nesuvartotas kapsules grąžintų savo vaistininkui arba gydytojui.

Pagalbinės medžiagos

Erivedge kapsulėse yra laktozės monohidrato. Pacientai, kuriems yra reti paveldimi sutrikimai galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės nepakankamumas ar gliukozės-galaktozės malabsorbcija, šio vaistinio preparato vartoti negali.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikiai vismodegibui

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės (FK) sąveikos tarp vismodegibo ir pH didinančių preparatų nesitikima. Klinikinio tyrimo rezultatai rodo, kad vismodegibo skiriant 7 dienas kartu su 20 mg rabeprazolo (protonų siurblio inhibitoriumi, kurio buvo skiriama 2 valandas prieš kiekvieną vismodegibo vartojimą) nesusijungusio vismodegibo koncentracija sumažėjo 33 %. Nesitikima, kad tokia sąveika būtų kliniškai reikšminga.

Kliniškai reikšmingos FK sąveikos tarp vismodegibo ir CYP450 inhibitorių nesitikima. Klinikinio tyrimo rezultatai rodo, kad vismodegibo skiriant kartu su 400 mg flukonazolo (vidutinio stiprumo CYP2C9 inhibitoriaus) paros doze, 7-ąją dieną nesusijungusio vismodegibo koncentracija padidėjo 57 %, tačiau nesitikima, jog tokia sąveika būtų kliniškai reikšminga. Sveikiems savanoriams vismodegibo skiriant kartu su 200 mg itrakonazolo (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) paros doze, po 7 dienų vismodegibo AUC_{0-24h} rodiklis nepakito.

Kliniškai reikšmingos FK sąveikos tarp vismodegibo ir P-gp inhibitorių nesitikima. Klinikinio tyrimo rezultatai rodo, kad sveikiems savanoriams asmenims nenustatyta kliniškai reikšmingos FK sąveikos tarp vismodegibo ir itrakonazolo (stipraus P-glikoproteino inhibitoriaus).

Vismodegibą skiriant kartu su CYP induktoriais (pvz., rifampicinu, karbamazepinu, fenitoinu ar jonažolės preparatais), ekspozicija vismodegibu gali sumažėti (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vismodegibo poveikiai kitiems kartu vartojamiems vaistiniams preparatams

Steroidiniai kontraceptikai

Vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų, atliktų su vėžiu sirgusiais pacientais, rezultatai įrodė, kad sisteminė ekspozicija etinilestradioliu ir noretindronu nepakito, kai jie buvo vartojami kartu su vismodegibu. Deja, sąveikos tyrimai truko tik 7 dienas, todėl negalima atmesti, kad ilgiau gydant vismodegibas yra steroidinius kontraceptikus metabolizuojančių fermentų induktorius. Ši indukcija galėtų sąlygoti sisteminės ekspozicijos šiuo steroidiniu kontraceptiku sumažėjimą bei dėlto sumažėjusį kontraceptinį veiksmingumą.

Poveikiai specifiniams fermentams ir transportiniams baltymams

In vitro tyrimai rodo, kad vismodegibas gali veikti kaip atsparumo krūties vėžiui baltymo (AKVB) inhibitorius. Sąveikos *in vivo* duomenų nėra. Negalima atmesti, kad vismodegibas gali padidinti ekspoziciją šio baltymo pernešamais vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, rozuvastatinu, topotekanu ir sulfasalazinu. Kartu skirti šiuos vaistinius preparatus reikia atsargiai, dozę gali prireikti koreguoti.

Kliniškai reikšmingos FK sąveikos tarp vismodegibo ir CYP450 substratų nesitikima. Slopinimui vismodegibu *in vitro* jautriausia CYP izoforma buvo CYP2C8. Vis dėlto vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų, atliktų su vėžiu sirgusiais pacientais, rezultatai įrodė, kad sisteminė ekspozicija rozigitazonu (CYP2C8 substratu) nepakito, kai jis buvo vartojamas kartu su vismodegibu. Taigi, CYP fermentų slopinimą vismodegibu *in vivo* galima atmesti.

In vitro vismodegibas yra OATP1B1 inhibitorius. Negalima atmesti, kad vismodegibas gali didinti ekspoziciją OATP1B1 substratais, pvz., bozentanu, ezetimibu, glibenklamidu, repaglinidu, valsartanu ir statiniais. Ypač atsargiai vismodegibą reikia skirti kartu su bet kuriuo statinu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys (VM)

Dėl vismodėgibo keliamo embriono ar vaisiaus žūties ir sunkių apsigimimų pavojaus Erivedge vartojančios moterys kategoriškai negali būti nėščios ar pastoti gydymo metu ir per 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Erivedge Nėštumo prevencijos programos reikalavimų nesilaikančioms VM Erivedge skirti draudžiama.

Nėštumo ar praleistų mėnesinių atveju

Jeigu pacientė pastoja, jai dingsta mėnesinės arba ji įtaria, kad dėl kokios nors priežasties gali būti nėščia, ji nedelsdama privalo pranešti gydančiam gydytojui.

Jeigu gydymo Erivedge metu nutrūksta mėnesinės, iki medicininio vertinimo ir patvirtinimo tai turi būti laikoma nėštumo požymiu.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys (VM)

VM privalo gebėti tinkamai naudotis veiksmingomis kontracepcijos priemonėmis. Erivedge terapijos metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo jos privalo naudotis dviem rekomenduotais kontracepcijos metodais, įskaitant vieną labai veiksmingą metodą ir barjerinį metodą. VM, kurių mėnesinės yra nereguliarios arba visai išnykusios, privalo naudotis visa rekomenduota veiksminga kontracepcija.

Vyrai

Vismodegibas patenka į sėklą. Norint išvengti galimos vaisiaus ekspozicijos nėštumo metu, Erivedge vartojimo laikotarpiu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo pacientai vyrai kiekvienų lytinių santykių su moterimi metu privalo naudotis prezervatyvu (su spermicidu, jei įmanoma), net jeigu jiems yra atlikta vazektomija.

Rekomenduojamos labai veiksmingų metodų formos

- hormonų deponuojamieji preparatai,
- kiaušintakių sterilizacija,
- vazektomija,
- vartojimo į gimdą sistema (angl. *IUD*).

Rekomenduojami barjeriniai metodai

- visi vyrams skirti prezervatyvai (jei įmanoma, su spermicidu),
- diafragmos (jei įmanoma, su spermicidu).

Nėštumas

Nėštumo metu vartojamas Erivedge gali sąlygoti embriono ar vaisiaus žūtį arba sunkius apsigimimus (žr. 4.4 skyrių). Yra įrodyta, kad *Hedgehog* signalo perdavimo kelio inhibitoriai (žr. 5.1 skyrių), tokie kaip vismodėgibas, yra embriotoksiški ir (arba) teratogeniški daugumai gyvūnų rūšių ir gali sąlygoti sunkius apsigimimus, įskaitant kaukolės veidinės dalies anomalijas, vidurinės linijos (kūno simetrijos) defektus ir galūnių defektus (žr. 5.3 skyrių). Tapusi nėščia Erivedge vartojanti moteris gydymą turi nedelsdama nutraukti.

Žindymas

Kiek vismodėgibo patenka į moters pieną, nėra žinoma. Dėl jo gebėjimo sukelti sunkius vystymosi defektus Erivedge vartojimo laikotarpiu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo žindyti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vaisingumas

Erivedge vartojimas gali pabloginti moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar vaisingumo sutrikimas yra grįžtamas. Be to, klinikinių tyrimų metu buvo stebėta VM amenoreja (žr. 4.8 skyrių). Su VM prieš pradėdant gydymą Erivedge reikia aptarti vaisingumo išsaugojimo strategijas.

Vaisingumo sutrikimo vyrams nesitikima (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Erivedge gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (NRV, priimtinausias terminas pagal *MedDRA*), pasireiškusios 30 % ir daugiau pacientų, buvo raumenų spazmai (74,6 %), nuplikimas (65,9 %), disgeuzija (58,7 %), kūno masės sumažėjimas (50,0 %), nuovargis (47,1 %), pykinimas (34,8 %) ir viduriavimas (33,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Žemiau pateiktoje 1 lentelėje NRV yra išdėstytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir absoliutų dažnį.

Dažnių apibrėžtys:

labai dažni ($\geq 1/10$);

dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$);

reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$);

labai reti ($< 1/10\ 000$);

dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje NRV išdėstytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Erivedge saugumas yra vertintas klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo gydyti 138 pažengusia bazalinių ląstelių karcinoma (pBLK, kuri apima ir metastazavusią BLK (mBLK), ir lokaliai pažengusią BLK (lpBLK)) sirgę pacientai. Keturių atvirų I ir II fazės klinikinių tyrimų metu buvo taikoma Erivedge monoterapija bent viena 150 mg ar didesne doze. Klinikinių tyrimų metu didesnės nei 150 mg dozės nesąlygojo didesnių koncentracijų plazmoje, todėl didesnes nei 150 mg dozes vartoję pacientai į tyrimų analizes yra įtraukti. Be to, vaistinio preparato saugumas buvo įvertintas poregistracinio tyrimo metu; šiame tyrime dalyvavo 1 215 pBLK sirgusių pacientų, kurių saugumo duomenys buvo įvertinti ir kuriems buvo skiriama 150 mg vaisto dozė. Stebėtas saugumo pobūdis, kuris visuose tyrimuose ir mBLK ar lpBLK sirgusiems pacientams iš esmės buvo vienodas, yra aprašytas toliau.

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu Erivedge gydytiems pacientams pasireiškusios NRV

MedDRA OSK	Labai dažni	Dažni	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Apetito sumažėjimas	Dehidracija	
Nervų sistemos sutrikimai	Disgeuzija Ageuzija	Hipogeuzija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Viduriavimas Vidurių užkietėjimas Vėmimas Nevirškinimas	Viršutinės pilvo dalies skausmas Pilvo skausmas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas**	Vaistų sukeltas kepenų pažeidimas*****
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nuplikimas Niežulys Išbėrimas	Madarozė Nenormalus plaukų augimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų spazmai Šnarių skausmas Galūnių skausmas	Nugaros skausmas Krūtinės raumenų ir kaulų skausmas Raumenų skausmas Šono skausmas Raumenų ir skeleto skausmas Padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje***	Priešlaikinis epifizijų suaugimas****
Endokrininiai sutrikimai			Per ankstyvas lytinis brendimas****
Reprodukcinės sistemos ir krūties sutrikimai	Amenorėja*		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Kūno masės sumažėjimas Nuovargis Skausmas	Astenija	

Remiamasi visų sunkumo laipsnių NRV, užfiksuotomis naudojantis Nacionalinio vėžio instituto – Bendrosios nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijais (angl. *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 3.0, išskyrus pažymėtuosius.

*Iš 138 pažengusia BLK sirgusių pacientų buvo 10 VM. Iš jų 3 pacientėms (30 %) buvo stebėta amenorėja.

MedDRA = medicinos žodynas reguliacinei veiklai (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

** Apima šiuos pasirenkamuosius terminus: kepenų veiklos tyrimo pokyčiai, kraujo bilirubino kiekio padidėjimas, gama-gliutamilttransferazės kiekio padidėjimas, aspartato aminotransferazės kiekio padidėjimas, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, kepenų fermentų kiekio padidėjimas.

*** Pastebėta poregistracinio tyrimo, kuriame saugumo duomenys įvertinti 1 215 pacientų, metu.

**** Vaistui patekus į rinką nustatyta pavienių atvejų pacientams, kurie sirgo meduloblastoma (žr. 4.4 skyrių).

***** Vaistui patekus į rinką pranešta apie vaistų sukulto kepenų pažeidimo atvejus pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Erivedge yra vartotas 3,6 karto didesnėmis nei rekomenduojama 150 mg paros dozė. Šių klinikinių tyrimų metu padidėjusios vismodegibo koncentracijos plazmoje ar toksinio poveikio nestebėta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antineoplastiniai vaistai, ATC kodas – L01XX43.

Veikimo mechanizmas

Vismodegibas yra geriamasis mažos molekulinės masės *Hedgehog* signalo perdavimo kelio inhibitorius. *Hedgehog* keliu perduodant signalus per SMO baltymą (angl. *Smoothed transmembrane protein (SMO)*) yra sąlygojama su glioma susijusio onkogeno (GLI) transkripcijos faktorių aktyvacija ir lokalizacija branduolyje bei tikslinių *Hedgehog* genų indukcija. Dauguma šių genų yra reikalingi proliferacijai, išgyvenamumui ir diferenciacijai. Vismodegibas prisijungia prie SMO baltymo ir jį nuslopiną, tokiu būdu užblokuodamas *Hedgehog* signalo transdukciją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Pagrindinis klinikinis tyrimas ERIVANCE BCC (SHH4476g) buvo tarptautinis, vienos gydymo grupės, daugiacentris, 2 kohortų tyrimas. Metastazavusi BLK buvo apibrėžta kaip ne tik odoje, bet ir kitose kūno vietose, įskaitant limfmazgius, plaučius, kaulus ir (arba) vidaus organus, išplitusi BLK. IpBLK sirgusiems pacientams buvo odos pažaidų, kurių nebuvo galima išoperuoti (neoperabilios, dauginės, pasikartojančios, kuomet operacinis išgydymas buvo laikomas netikėtinu arba kai chirurginė operacija būtų galėjusi sąlygoti reikšmingas deformacijas ar ligotumą) ir kurių radioterapija buvo nesėkminga, kontraindikuotina arba nepriimtina. Prieš įtraukiant į tyrimą BLK diagnozė buvo patvirtinama histologiškai. Tyrime galėjo dalyvauti Gorlino sindromu sirgę pacientai, turėję bent vieną pBLK pažaidą ir atitikę įtraukimo kriterijus. Pacientai buvo gydomi geriamąja Erivedge 150 mg vieną kartą per parą doze.

Veiksmingumo vertinimo populiacijos amžiaus mediana buvo 62 metai (46 % tiriamųjų buvo bent 65 metų), 61 % buvo vyrai ir 100 % priklausė baltųjų rasei. 97 % mBLK kohortos pacientų prieš tyrimą jau buvo gydyti, įskaitant chirurginę operaciją (97 %), radioterapiją (58 %) ir sisteminę terapiją (30 %). Prieš įtraukiant į tyrimą jau buvo gydyti 94 % IpBLK kohortos (n = 63) pacientų, įskaitant chirurginę operaciją (89 %), radioterapiją (27 %) ir sisteminę ar vietinę terapiją (11 %). Gydymo trukmės mediana buvo 12,9 mėnesio (svyravo nuo 0,7 iki 47,8 mėnesio).

Pagrindinis tyrimo tikslas buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD), kaip jį įvertino nepriklausoma peržiūros institucija (toliau - NPI) (angl. *independent review facility (IRF)*), kuris yra apibendrintas 2 lentelėje. Objektyvus atsakas buvo apibrėžtas kaip visiškas ar dalinis atsakas, nustatytas dviem įvertinimais, tarp jų padarant ne trumpesnę kaip 4 savaitių pertrauką. mBLK kohortoje naviko atsakas buvo įvertintas pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)*) ver. 1.0. IpBLK kohortoje naviko atsakas buvo įvertinamas remiantis išorinio naviko ir išopėjimo vizualiniu įvertinimu, naviko vaizdo gavimu (kai tinka) ir naviko biopsija. Buvo laikoma, kad IpBLK kohortos pacientas reagavo į gydymą, jeigu atitiko bent vieną iš šių kriterijų ir navikas neprogresavo: (1) radiologiškai nustatomo objektyvaus pažeidimo dydis sumažėjo ≥ 30 % (ilgiausio diametro suma (IDS)), lyginant su buvusiu prieš pradėdant tyrimą; (2) SLD sumažėjimas ≥ 30 % nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą išoriškai matomose objektyvių pažaidų dimensijose; (3) visiškas opų užgijimas visose tikslinėse pažaidose. Pagrindiniai duomenys yra apibendrinti 2 lentelėje.

2 lentelė. SHH4476g Erivedge veiksmingumo rezultatai (NPI įvertinti praėjus 21 mėnesio stebėsenos periodui ir tyrėjo įvertinti praėjus 39 mėnesių stebėsenos periodui po paskutiniojo paciento įtraukimo į tyrimą): veiksmingumo vertinimo pacientai†**

	NPI įvertinta		Tyrėjo įvertinta	
	mBLK (n = 33)	lpBLK** (n = 63)	mBLK (n = 33)	lpBLK** (n = 63)
Reagavę į gydymą	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Bendrojo atsako 95 % PI	(19,2 %; 51,8 %)	(35,5 %; 60,6 %)	(30,8 %; 66,2 %)	(47,2 %; 71,7 %)
Visiškas atsakas	0	14 (22,2 %)	0 (0,0 %)	20 (31,7 %)
Dalinis atsakas	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabili liga	20	22	14	15
Progresuojanti liga‡	1	8	2	6
Atsako trukmės mediana (mėnesiais) (95 % PI)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana (mėnesiais) (95 % PI)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
BI mediana (mėnesiais) (95 % PI)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE; NE)
Išgyvenamumo 1 metus dažnis (95 % PI)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NE = neapskaičiuojamas

* Veiksmingumo vertinimo pacientų populiacija yra apibrėžiama kaip į tyrimą įtraukti pacientai, suvartoję bet kokį Erivedge kiekį, kuriems nepriklausomo patologo atlikto archyvuotų audinių ar prieš pradėdant šį tyrimą paimtos biopsijos ištyrimo interpretacija atitiko BLK.

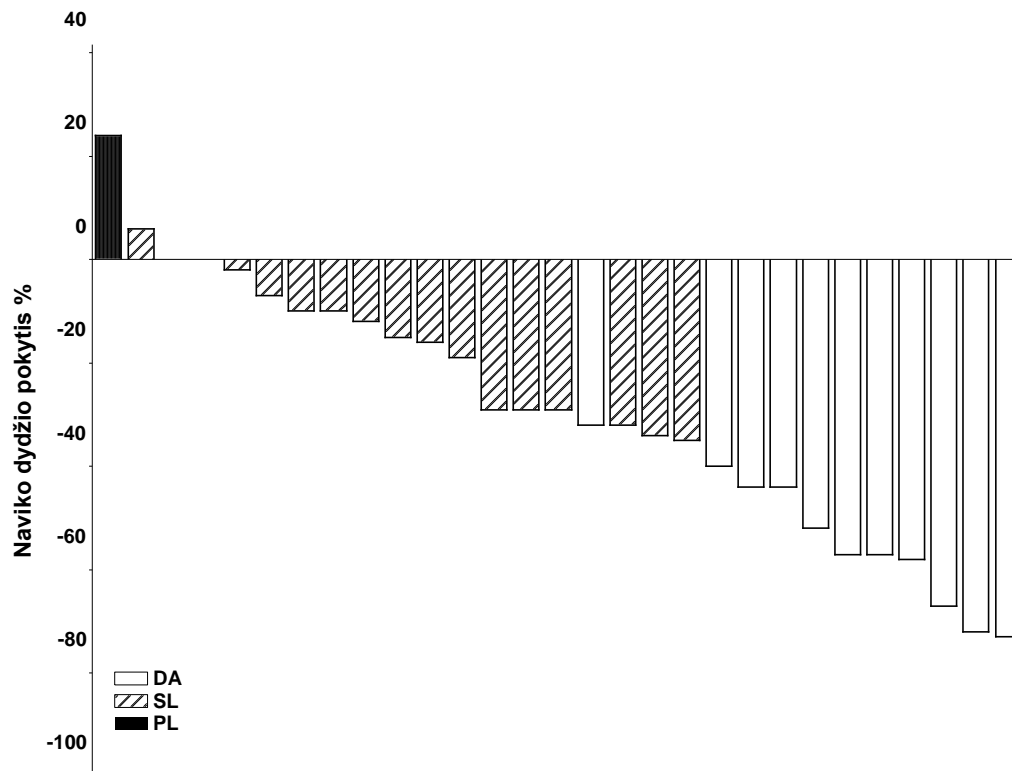
† 1 mBLK ir 4 lpBLK sirgusių pacientų duomenys nevertinti arba jų nebuvo.

‡ ligos progresavimas lpBCC kohorte yra apibrėžiamas kaip atitikimas bet kuriam vienam iš šių kriterijų: (1) Tikslinių pažaidų ilgiausių dimensijų sumos (IDS) padidėjimas ≥ 20 % nuo mažiausios (matuojant arba radiografiškai, arba išoriškai matomas dimensijas), (2) Naujas tikslinės pažaidos išopėjimas, mažiausiai 2 savaites išliekantis be gijimo įrodymų, (3) Radiografiškai ar fiziniu ištyrimu nustatytos naujos pažaidos, (4) Netikslinių pažaidų progresavimas pagal RECIST.

** 54 % lpBLK sirgusių pacientų 24ąją savaitę BLK histopatologinių įrodymų nebebuvo.

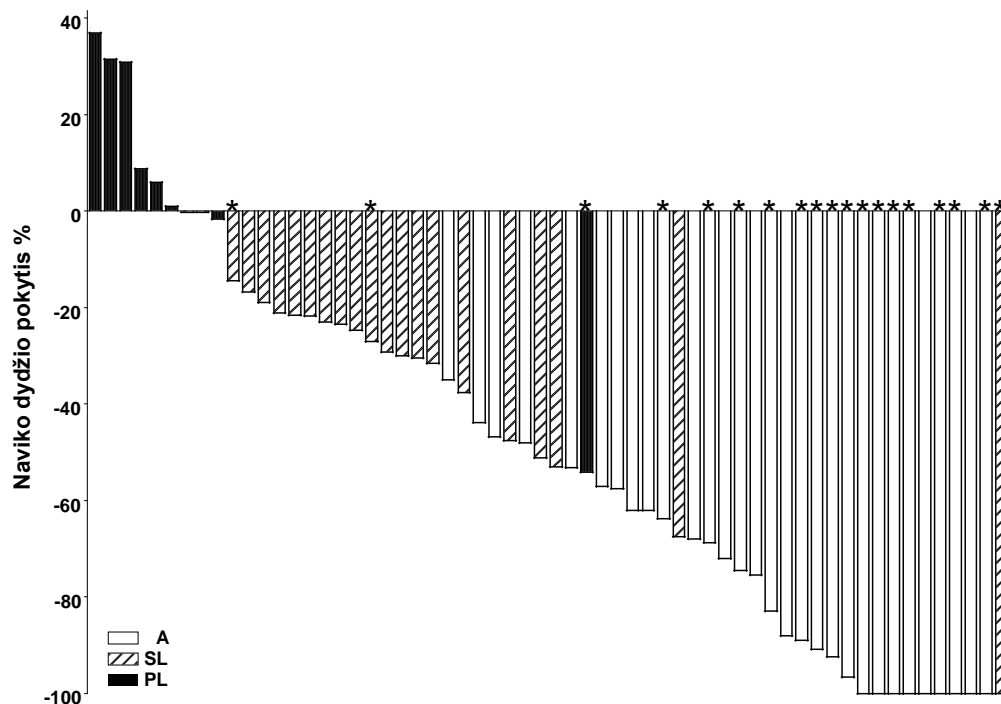
Kaip parodyta 1 ir 2 paveikslėliuose pateiktose diagramose, kurios pavaizduoja kiekvieno paciento tikslinių pažaidų matmenų didžiausią sumažėjimą, daugumai abiejų kohortų pacientų pasireiškė, NPI įvertinimu, naviko susitraukimas.

1 paveikslėlis. SHH4476g metastazavusios BLK kohorta



Pastaba. Naviko dydis yra tikslinių pažeidimų ilgiausių matmenų suma. PL = progresuojanti liga, SL = stabili liga, DA = dalinis atsakas. 3 pacientams buvo geriausias procentinis naviko dydžio pokytis – 0, jie šiame paveikslėlyje yra pavaizduoti mažiausiais teigiamais stulpeliais. Šiame paveikslėlyje nėra pavaizduoti keturi pacientai: 3 pacientai, sirgę stabilia liga, buvo įvertinti tik pagal netikslines pažeidas, o 1 pacientas buvo nevertintinas.

2 paveikslėlis. SHH4476g lokaliai pažengusios BLK kohorta



Pastaba. Naviko dydis yra tikslinių pažeidimų ilgiausių matmenų suma. PL = progresuojanti liga, SL = stabili liga, A = atsakas, * = visiškas opos (-ų) išnykimas. Atsako įvertinimas buvo paremtas aukščiau aprašytu sudėtinu tyrimo tikslu. Keturiems pacientams pažeidos nebuvo išmatuotos, jie iš šio paveikslėlio neįtraukti.

Laikas iki naviko maksimalaus sumažėjimo

Pacientų, kurių navikas sumažėjo, laiko iki naviko maksimalaus sumažėjimo mediana, NPI įvertinimu, laBLK kohortoje buvo 5,6 mėnesio, o mBLK kohortoje - 5,5 mėnesio. Remiantis tyrėjo įvertinimu, laiko iki naviko maksimalaus sumažėjimo mediana laBLK kohortoje buvo 6,7 mėnesio, o mBLK kohortoje - 5,5 mėnesio.

Širdies elektrofiziologija

Nuodugnaus QTc tyrimo su 60 sveikų savanorių metu gydomųjų Erivedge dozių poveikio QTc intervalui nebuvo.

Poregistracinio tyrimo rezultatai

Buvo atliktas poregistracinis, atvirasis, be palyginamosios grupės, daugiacentris, II fazės klinikinis tyrimas (MO25616), kuriame dalyvavo 1 232 pacientai, sirgę pažengusia BLK; iš jų 1 215 pacientų buvo galima įvertinti veiksmingumo ir saugumo duomenis, o jie sirgo lpBLK (n = 1 119) arba mBLK (n = 96). LpBLK buvo apibrėžiama kaip odos pažaidos, kurių nebuvo galima operuoti (neoperabilios arba kai operacinis gydymas galėtų sukelti reikšmingas deformacijas) ir kurioms radioterapija buvo nesėkminga ar kontraindikuotina. Metastazavusi BLK buvo apibrėžiama kaip liga su histologiškai patvirtintomis atokiomis metastazėmis. Prieš pacientus įtraukiant į tyrimą, jiems BLK diagnozė buvo patvirtinta histologiškai. Pacientams buvo skiriamas gydymas kasdien per burną vartojama 150 mg Erivedge doze.

Visų pacientų amžiaus mediana buvo 72 metai. Dauguma pacientų buvo vyriškosios lyties (57 %); 8 % pacientų buvo nustatyta mBLK, o 92 % – lpBLK. Metastazavusios BLK kohortoje daugumai pacientų anksčiau jau buvo skirtas gydymas, įskaitant chirurginę operaciją (91 %), radioterapiją (62 %) ir sisteminio poveikio gydymą (16 %). Lokaliai pažengusios ligos kohortoje daugumai pacientų anksčiau taip pat buvo skirtas gydymas, įskaitant chirurginę operaciją (85 %), radioterapiją (28 %) ir sisteminio poveikio gydymą (7 %). Gydymo trukmės mediana visiems pacientams buvo 8,6 mėnesio (svyravo nuo 0 iki 44,1 mėnesio).

Tarp veiksmingumo įvertinimo populiacijos pacientų, kuriems buvo išmatuojama ir histologiškai patvirtinta liga, atsakas į gydymą vertinant pagal RECIST v1.1 kriterijus nustatytas atitinkamai 68,5 % ir 36,9 % pacientų lpBLK bei mBLK kohortose. Pacientams, kuriems buvo patvirtintas atsakas (dalinis ar visiškas), atsako trukmės mediana buvo 23,0 mėnesio (95 % PI: 20,4, 26,7) lpBLK kohortoje ir 13,9 mėnesio (95 % PI: 9,2, NĮ) mBLK kohortoje. Visiškas atsakas buvo pasiektas atitinkamai 4,8 % ir 33,4 % pacientų mBLK bei lpBLK kohortose. Dalinis atsakas buvo pasiektas 32,1 % mBLK kohortos pacientų ir 35,1 % lpBLK kohortos pacientų.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Erivedge tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis bazalinių ląstelių karcinomos indikacijai (dėl informacijos apie vartojimą vaikams žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Erivedge yra labai skvarbi medžiaga, tačiau mažai tirpi vandenyje (2 klasės pagal BCS). Vienkartinės Erivedge dozės vidutinis (CV %) absoliutusias biologinis prieinamumas yra 31,8 (14,5) %. Absorbicija yra įsotinama, ką įrodo dozei neproporcingai mažas ekspozicijos padidėjimas po vienkartinės 270 mg ar 540 mg Erivedge dozės. Kliniškai reikšmingomis sąlygomis (nusistovėjus pusiausvyrai) maistas vismodegibo farmakokinetikai įtakos neturi. Dėl to Erivedge galima vartoti nepriklausomai nuo valgio.

Pasiskirstymas

Vismodegibo pasiskirstymo tūris yra mažas, svyruoja nuo 16,4 iki 26,6 litro. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai prie žmogaus plazmos baltymų *in vitro* prisijungia didelė dalis (97 %) vismodegibo. Vismodegibas prisijungia ir prie žmogaus serumo albumino, ir prie alfa-1-rūgščiojo glikoproteino (angl. AAG). Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai prisijungimas prie AAG *in vitro* yra įsotinamas. Prie žmogaus plazmos baltymų *ex vivo* prisijungia > 99 %. Vismodegibo koncentracija aiškiai koreliuoja su AAG kiekiu, tai įrodoma esant AAG ir bendrojo vismodegibo kiekio paraleliniams svyravimams laikui bėgant bei pastoviai mažam laisvo vismodegibo kiekiui.

Biotransformacija

Vismodegibas yra lėtai šalinamas metabolizmo ir pirminės vaistinės medžiagos ekskrecijos būdais. Didžioji vismodegibo dalis lieka plazmoje, kurioje esanti koncentracija atspindi daugiau kaip 98 % visos cirkuliuojančios medžiagos (įskaitant susijusius metabolitus). Vismodegibo metabolizmo žmogaus organizme būdai yra oksidacija, gliukuronidacija bei nedažnai priridino žiedo skėlimo reakcija. Nustatyta, kad CYP2C9 izofermentas iš dalies prisideda prie vismodegibo metabolizmo *in vivo*.

Eliminacija

Išgėrus radioaktyviai žymėtą dozę, vismodegibas yra absorbuojamas ir lėtai šalinamas abiem, metabolizmo ir pirminės vaistinės medžiagos ekskrecijos, būdais, didžioji vismodegibo dalis patenka į išmatas (82 % pavartotos dozės), o 4,4 % pavartotos dozės patenka į šlapimą. Vismodegibas ir susiję metabolitai visų pirma šalinami per kepenis.

Nepertraukiamai skiriant dozę vieną kartą per parą, pasirodė, kad dėl įsotinosios absorbcijos ir įsotinamo prisijungimo prie baltymų vismodegibo farmakokinetika yra nelinijinio pobūdžio. Po vienkartinės dozės išgėrimo vismodegibo galutinis pusinio gyvavimo laikas yra 12 parų.

Apytikriai apskaičiuotas tariamasis vismodegibo pusinis gyvavimo laikas nusistovėjęs pusiausvyrai ir nepertraukiamai dozuojant po vieną kartą per parą yra 4 paros. Nuolat vartojant po vieną kartą per parą bendrosios vismodegibo koncentracijos plazmoje kaupimasis esti trigubas.

Vismodegibas *in vitro* slopina UGD2B7, todėl neatmestina, kad *in vivo* slopinimas gali vykti žarnyne.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvus pacientus yra nedaug. Iš visų pBLK klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų maždaug 40 % buvo geriatrinio amžiaus (≥ 65 metų). Populiacijų farmakokinetikos tyrimai rodo, kad amžius kliniškai svarbaus poveikio vismodegibo pusiausvyrinei koncentracijai neturi.

Lytis

Remiantis sudėtinių duomenų apie 121 vyrą ir 104 moteris populiacijų farmakokinetikos analize neatrodo, kad lytis turėtų įtakos vismodegibo farmakokinetikai.

Rasė

Duomenų apie ne baltosios rasės pacientus yra nedaug. Kadangi ne baltosios rasės tiriamųjų dalis sudarė mažiau nei 3 % tirtosios populiacijos (6 juodieji ir 219 baltųjų), populiacijų farmakokinetikos analizės metu rasė nebuvo vertinta kaip kintamasis.

Inkstų veiklos sutrikimas

Per burną skirto vismodegibo ekskrecija per inkstus yra nedidelė. Todėl nesitikima, kad nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas galėtų kliniškai reikšmingai veikti vismodegibo farmakokinetiką. Remiantis populiacijos FK duomenų analize pacientams, kuriems yra nesunkus (pagal kūno paviršiaus plotą apskaičiuotas KrKl 50-80 ml/min., n=58) arba vidutinio sunkumo (pagal kūno paviršiaus plotą apskaičiuotas KrKl 30-50 ml/min., n=16) inkstų veiklos sutrikimas, nustatyta, kad nesunkiai ar vidutiniškai sutrikusi inkstų veikla neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos vismodegibo farmakokinetikai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato vartojimo duomenų yra labai nedaug.

Kepenų veiklos sutrikimas

Svarbiausi vismodegibo eliminacijos būdai yra metabolizmas kepenyse ir sekrecija į tulžį ar į žarnų spindį. Klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems buvo kepenų veiklos sutrikimas (sutrikimo laipsnis apibrėžtas pagal AST aktyvumą ir bendrojo bilirubino koncentraciją), metu nustatyta, kad skiriant kartotines vismodegibo dozes pacientams, kuriems buvo nesunkus (pagal NCI-ODWG kriterijus, n=8), vidutinio sunkumo (pagal NCI-ODWG kriterijus, n=6) arba sunkus (pagal NCI-ODWG kriterijus, n=3) kepenų veiklos sutrikimas, vismodegibo farmakokinetikos savybių pobūdis buvo panašus į farmakokinetiką asmenims, kurių kepenų veikla buvo normali (n=9) (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Duomenų apie farmakokinetiką vaikų organizme nepakanka.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Erivedge iiklinikinis saugumo pobūdis yra įvertintas su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksiškumas

Įprastai kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu Erivedge toleravimas buvo ribotas dėl nespecifinio toksinio poveikio, tokio kaip kūno masės augimo sulėtėjimas ir suėsto pašaro kiekio sumažėjimas. Esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai buvo nustatyti papildomi radiniai: išmatų pokyčiai, skeleto raumenų trūčiojimas ar drebulys, nuplikimas, letenų pagalvėlių patinimas, folikulinė hiperkeratozė ar uždegimas, MTL ir DTL cholesterolio kiekio padidėjimas. Esant kliniškai reikšmingai ekspozicijai kai kuriems šunims buvo stebėtas hematokrito vertės ar trombocitų skaičiaus sumažėjimas, tačiau pirminio poveikio tiriamųjų gyvūnų kaulų čiulpams įrodymų nebuvo.

Kancerogeniškumas

Kancerogeniškumo tyrimai atlikti su pelėmis ir žiurkėmis. Kancerogeninis poveikis buvo nustatytas tik žiurkėms, buvo pastebėta tik gerybinių plaukų folikulų navikų, įskaitant pilomatriksomas ir keratoakantomos, susidarant atitinkamai $\geq 0,1$ karto ir $\geq 0,6$ karto AUC(0-24h) rodikliui nei atitinkamas rodiklis, susidarantis skiriant rekomenduojamą dozę žmogui ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Nė vienos tirtos rūšies gyvūnams nebuvo nustatyta piktybinių navikų. Erivedge klinikinių tyrimų metu gerybinių plaukų folikulų navikų nebuvo nustatyta, todėl šio radinio svarba žmogui nėra žinoma.

Mutageniškumas

In vitro (grįžtamosios bakterijų mutagenezės (*Ames*) ir žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų tyrimuose) arba *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimų metu genotoksiškumo įrodymų negauta.

Vaisingumas

Atlikus specifinį 26 savaičių trukmės vismodėgibo poveikio žiurkių vislumui tyrimą, pastebėtas reikšmingai padidėjęs absoliutus sėklinių pūslelių svoris ir sumažėjęs absoliutus prostatos svoris. Be to, reikšmingai padidėjo sėklidės prielipo, sėklidės prielipo uodegos, sėklidžių ir sėklinių pūslelių svorio ir galutinio kūno svorio santykio rodikliai. To paties tyrimo metu skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę (atitinkančią 1,3 karto didesnę AUC0-24h rodiklį nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nei susidarantį skiriant rekomenduojamą dozę žmogui), preparato skyrimo ar atsistatymo laikotarpiu pabaigoje nebuvo nustatyta jokių patinų reprodukcijos organų histopatologinių pokyčių ir jokio poveikio patinų vislumo baigtims, įskaitant poveikį procentinei judrių spermatozoidų daliai. Be to, atlikus iki 26 savaičių trukmės bendrojo vismodėgibo toksinio poveikio tyrimus su lytiškai subrendusiais žiurkėmis bei šunimis, nebuvo pastebėta jokio poveikio patinų reprodukcijos organams. 4 savaičių trukmės bendrojo vismodėgibo toksinio poveikio tyrimo metu skiriant ≥ 50 mg/kg kūno svorio per parą dozę lytiškai nesubrendusiems šunims nustatytų padidėjusio degeneruojančių germinatyvinių ląstelių skaičiaus ir hipospermijos atvejų ryšys su vismodėgibo vartojimu buvo neaiškus.

Atlikus specifinį 26 savaičių trukmės vismodėgibo poveikio žiurkių vislumui tyrimą, su vismodėgibo vartojimu susijęs poveikis patelių reprodukcijos organams nustatytas skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir jis pasireiškė iš karto po preparato vartojimo nutraukimo, įskaitant sumažėjusius implantacijos atvejus, padidėjusią procentinę abortų prieš implantaciją dalį ir sumažėjusį patelių su gyvybingais embrionais skaičių. Panašių reiškinių nebuvo stebėta praėjus 16 savaičių atsistatymo po preparato vartojimo laikotarpiui. Susijusių histopatologinių pokyčių nebuvo pastebėta. 100 mg/kg kūno svorio dozės sukeliama preparato ekspozicija žiurkių patelėms atitinka 1,2 karto didesnę AUC0-24h rodiklį nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nei susidarantį skiriant rekomenduojamą dozę žmogui. Be to, atlikus 26 savaičių trukmės bendrojo vismodėgibo toksinio poveikio tyrimą ir jo metu skiriant 100 mg/kg kūno svorio per parą dozę, pastebėtas sumažėjęs geltonkūnių skaičius; šis poveikis nebuvo grįžtamas iki 8 savaičių atsistatymo po preparato vartojimo laikotarpio pabaigos.

Teratogeniškumas

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų metu nėščias žiurkes organogenezės laikotarpiu šeriant vismodegibu vieną kartą per parą, vismodegibas praėjo pro placenta ir buvo labai toksiškas gemalui. Šeriant dozėmis, atitinkančiomis 20 % būdingos pusiausvyrinės ekspozicijos žmonėms, buvo stebėti patelių gemalų apsigimimai, įskaitant kaukolės ir veido anomalijas, atvirą tarpvietę, pirštų nebuvimą ir (arba) susiliejusius pirštus, o šeriant didesnėmis dozėmis stebėtas embrioletališkumo dažnis buvo 100 %.

Postnatalinis vystymasis

Specialių tyrimų, skirtų įvertinti galimą vismodegibo poveikį postnataliniam vystymuisi nėra atlikta. Vis dėlto toksinio poveikio tyrimuose su žiurkėmis, esant kliniškai svarbiai ekspozicijai, stebėti negrįžtami augančių dantų defektai ir priešlaikinis šlaunikaulio epifizinės plokštelės užsidarymas atspindi pavojų postnataliniam vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Natrio laurilsulfatas
Povidonas (K29/32)
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Talkas
Magnio stearatas

Kapsulės lukštas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Želatina

Spausdintuvo rašalas

Šelakas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 28 kietosios kapsulės. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas. Buteliuko dangtelis pagamintas iš polipropileno. Dangtelio įdėklas yra vaškuota minkšta plokštelė, padengta aliuminio folija.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Gydymo pabaigoje nesuvartotą vaistinį preparatą pacientas turi tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų (pvz. grąžinti kapsules vaistininkui arba gydytojui).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/848/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. liepos 12 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. lapkričio 22 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas, prieš pateikdamas į kiekvienos šalies narės rinką, suderina su tos šalies nacionaline kompetetinga institucija:

- laiško „Mielas kolega“ nacionalinę dalį;
- informacijos apie Erivedge vartojimą rinkimo metodologiją, Nėštumo prevencijos programos reikalavimų laikymąsi ir jų veiksmingumą;
- sveikatos priežiūros specialistams bei pacientams skirtos medžiagos formatą ir turinį.

Vaistinio preparato pateikimo į rinką pradžioje registruotojas išplatina tiesiogiai gydytojams skirtą laišką "Mielas kolega" (angl. *Direct Healthcare Professional Communication letter*), kuriame turi būti:

- su Vertintoju suderintas pagrindinis tekstas;
- su nacionaline kompetetinga institucija suderinti nacionaliniai specifiniai reikalavimai dėl:
 - vaistinio preparato platinimo;
 - priemonių, užtikrinsiančių, kad prieš išrašant ir išduodant Erivedge visi reikiami veiksmai yra atlikti.

Registruotojas nuolat užtikrina, kad visiems gydytojams, kurie tikėtina, kad išrašys Erivedge, yra pateikiama:

Informacija apie vaistinį preparatą

Sveikatos priežiūros specialistui skirta mokomoji medžiaga

Atmintinė sveikatos priežiūros specialistui

Pacientui skirta mokomoji medžiaga

Atmintinė pacientui

Sveikatos priežiūros specialistui skirtoje mokomojoje medžiagoje apie Erivedge turi būti šios svarbiausios dalys:

- trumpas Erivedge aprašymas, patvirtintos indikacijos ir dozavimas;
- reikalavimas suteikti informaciją pacientui apie Erivedge keliamą teratogeninio poveikio pavojų ir poreikį išvengti poveikio vaisiui;
- nėštumo prevencijos programos aprašymas ir pacientų skirstymas į grupes pagal lytį ir vaisingumą;
- informacija apie rekomenduojamas kontracepcijos formas tiek vyrams, tiek moterims;
- sveikatos priežiūros specialisto pareigos, susijusios su Erivedge išrašymu:
 - būtinybė pacientui teikti išsamius patarimus ir konsultacijas;
 - užtikrinti, kad pacientai geba laikytis saugaus Erivedge vartojimo reikalavimų;
 - būtinybė pacientams pateikti pacientui skirtą mokomąją medžiagą bei atmintinę pacientui.
- saugumo patarimai vaisingai moteriai:
 - pakankamų kontracepcijos priemonių naudojimo būtinybė (net jeigu moteris neturi mėnesinių) gydymo metu ir dar 24 mėnesius po gydymo Erivedge;
 - nėštumo nustatymo testas mediko priežiūroje atliekamas likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo pradžios bei kas mėnesį gydymo metu;
 - būtinybė įtarus nėštumą nedelsiant nutraukti gydymą Erivedge;
 - būtinybė pacientei nedelsiant pranešti apie įtariamą nėštumą jį gydančiam sveikatos priežiūros specialistui;
- saugumo patarimai vyrui:
 - būtinybė gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo Erivedge pabaigos naudotis prezervatyvu, jeigu jo lytinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris (net jeigu šiam vyrui yra atlikta vazektomija);
 - būtinybė pacientui nedelsiant pranešti jį gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu jam vartojant Erivedge ar netrukus po Erivedge vartojimo pabaigos jo partnerė pastojo;
 - gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo nebūti spermos donoru.
- Reikalavimai nėštumo atveju:
 - nurodymai įtarus nėštumą nutraukti Erivedge vartojimą;
 - būtinybė nukreipti tokią pacientę pas gydytoją specialistą;
 - nurodyti vietinę kontaktinę informaciją, kaip pranešti apie įtariamą nėštumą;
 - pranešimo apie nėštumą forma.
- Pasakykite pacientams, kad gydymo Erivedge metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo jiems negalima duoti kraujo.

- Sveikatos priežiūros specialistams skirtas klausimynas, užtikrinantis, kad pacientams buvo suteikta tinkama konsultacija.
- Būtinybė užtikrinti, kad visi pacientai užpildė ir pasirašė Erivedge Konsultavimo patvirtinimo formą, kuri yra sveikatos priežiūros specialistams skirtos mokomosios medžiagos dalis.
- Pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius formos.
- Informacija apie metodologiją, suderintą su nacionaline kompetentinga institucija, skirtą informacijos apie Erivedge vartojimą bei farmakologinio budrumo dėl nėštumo programos reikalavimų laikymąsi ir jos realųjį veiksmingumą rinkimui.

Pacientams skirtoje mokomojoje medžiagoje apie Erivedge turi būti šios svarbiausios dalys:

- informacija pacientams apie Erivedge keliamą teratogeninio poveikio pavojų ir būtinybę išvengti vaisiaus ekspozicijos;
- atmintinės pacientui aprašymas;
- pakankamos kontracepcijos būtinybė ir pakankamos kontracepcijos apibrėžtis;
- nacionalinės ar kitos taikomos specifinės priemonės išrašyto Erivedge išdavimui;
- draudimas duoti Erivedge bet kuriam kitam žmogui;
- informacija, kaip išmesti nebereikalingus vaistus;
- būtinybė Erivedge kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje;
- gydymo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo pacientui negalima duoti kraujo;
- gydymo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo pacientei negalima žindyti;
- pacientas turi pasakyti sveikatos priežiūros specialistui apie visus nepageidaujamus reiškinius
- informacija vaisingai moteriai:
 - nėštumo prevencijos programos aprašymas;
 - pakankamų kontracepcijos priemonių naudojimo būtinybė (net jeigu moteris neturi mėnesinių) gydymo metu ir dar 24 mėnesius po gydymo Erivedge;
 - nėštumo nustatymo testas mediko priežiūroje atliekamas likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo pradžios bei kas mėnesį gydymo metu;
 - būtinybė įtarus nėštumą nedelsiant nutraukti gydymą Erivedge;
 - būtinybė pacientei nedelsiant pranešti apie įtariamą nėštumą ją gydančiam sveikatos priežiūros specialistui;
- informacija vyrui:
 - būtinybė gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo Erivedge pabaigos naudotis prezervatyvu, jeigu jo lytinė partnerė yra nėščia arba vaisinga moteris (net jeigu šiam vyrui yra atlikta vazektomija);
 - būtinybė pacientui nedelsiant pranešti jį gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu jam vartojant Erivedge ar netrukus po Erivedge vartojimo pabaigos jo partnerė pastojo;
 - gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo nebūti spermos donoru.

Atmintinę sveikatos priežiūros specialistui turi sudaryti šios svarbiausios dalys:

- Informacija vaisingai moteriai:
 - būtinybė kas mėnesį atlikti nėštumo nustatymo testą, net jeigu pacientei išsivystė amenorėja;
 - pakankamų kontracepcijos priemonių naudojimo būtinybė gydymo metu ir dar 24 mėnesius po gydymo Erivedge;
 - gydymo metu ir dar 24 mėnesius po gydymo Erivedge negalima žindyti.
- Informacija vyrui:
 - būtinybė lytinių santykių metu su moterimi naudotis prezervatyvu gydymo metu ir dar 2 mėnesius po gydymo Erivedge;
 - gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo nebūti spermos donoru.

- Būtinybė pasakyti pacientams, kad jie nedelsdami praneštų savo sveikatos priežiūros specialistui, jeigu pacientei moteriai arba paciento vyro lytinei partnerei yra įtariamas nėštumas:
 - sveikatos priežiūros specialistas turi įvertinti nėštumo būklę, paaiškinti pacientui apie teratogeninio poveikio pavojų ir nukreipti pacientą gydytojo specialisto konsultacijai;
 - apie patvirtinto nėštumo atvejus sveikatos priežiūros specialistas turi pranešti registruotojui.
- Priminkite pacientams, kad gydymo pabaigoje atneštų nesuvartotas kapsules (išmesti reikia laikantis vietinių reikalavimų).
- Priminkite pacientams, kad jiems gydymo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo negalima duoti kraujo.

Atmintinę pacientui turi sudaryti šios svarbiausios dalys:

- Informacija pacientams apie Erivedge teratogeninio poveikio pavojų ir būtinybę išvengti vaisiaus ekspozicijos.
- Gydymo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo negalima duoti kraujo.
- Informacija vaisingai moteriai:
 - būtinybė kas mėnesį atlikti nėštumo nustatymo testą;
 - būtinybė naudotis pakankamomis kontracepcijos priemonėmis;
 - būtinybė gydymo metu ir dar 24 mėnesius po gydymo pacientei nedelsiant pranešti apie įtariamą nėštumą ją gydančiam sveikatos priežiūros specialistui;
- Informacija vyrui:
 - būtinybė lytinių santykių su moterimi metu naudotis prezervatyvu;
 - gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės pavartojimo nebūti spermos donoru;
 - būtinybė pacientui nedelsiant pranešti jį gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, jeigu jam vartojant Erivedge ar per 2 mėnesius po Erivedge vartojimo pabaigos jo partnerė pastojo
- Nesuvartotas kapsules gydymo pabaigoje grąžinti (išmesti reikia laikantis vietinių reikalavimų).
- Skubios pagalbos telefono numeris.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erivedge 150 mg kietosios kapsulės
Vismodegibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg vismodegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Kapsulės netraiškyskite, neatidarykite ir nekramtykite
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Sunkių apsigimimų pavojus
Nevartokite, jei esate nėščia ar maitinate krūtimi
Jūs privalote laikytis Erivedge Nėštumo prevencijos programos reikalavimų

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Gydymo pabaigoje nesuvartotas kapsules reikia grąžinti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/848/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

erivedge

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erivedge 150 mg kietosios kapsulės
Vismodegibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg vismodegibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Kapsulės netraiškyskite, neatidarykite ir nekramtykite
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Sunkių apsigimimų pavojus
Nevartokite, jei esate nėščia ar maitinate krūtimi
Jūs privalote laikytis Erivedge Nėštumo prevencijos programos reikalavimų

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje
Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Gydymo pabaigoje nesuvartotas kapsules reikia grąžinti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/13/848/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Erivedge 150 mg kietosios kapsulės

Vismodegibas

Erivedge gali sukelti sunkius apsigimimus. Jis gali lemti dar negimusio ar vos gimusio kūdikio mirtį. Vartojant šį vaistą pastoti draudžiama. Jūs privalote laikytis šiame lapelyje aprašytų patarimų dėl kontracepcijos.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Erivedge ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Erivedge
3. Kaip vartoti Erivedge
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Erivedge
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Erivedge ir kam jis vartojamas

Kas yra Erivedge

Erivedge yra vaistas nuo vėžio, jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos vismodegibo.

Kam Erivedge vartojamas

Erivedge vartojamas gydyti suaugusiuosius, sergančius tam tikro tipo odos vėžiu, vadinamu pažengusia bazalinių ląstelių karcinoma. Jis vartojamas, kai vėžys:

- jau yra išplitęs į kitas Jūsų kūno dalis (tai vadinama “metastazavusia” bazalinių ląstelių karcinoma);
- jau yra išplitęs po aplinkinius audinius (tai vadinama “lokaliai pažengusia” bazalinių ląstelių karcinoma) ir Jūsų gydytojas nusprendžia, kad chirurginis arba spindulinis gydymas yra netinkamas.

Kaip Erivedge veikia

Bazalinių ląstelių karcinoma išsivysto kuomet normaliose odos ląstelėse esanti DNR tampa pažeista ir šios pažaidos organizmas negali ištaisyti. Ši pažaida gali pakeisti tam tikrų šiose ląstelėse esančių baltymų veikimą ir šios pažeistos ląstelės tampa vėžinėmis bei pradeda augti ir dalytis. Erivedge yra priešvėžinis vaistas, kuris veikia kontroliuodamas vieną iš bazalinių ląstelių karcinomos esminių baltymų. Tai gali sulėtinti arba sustabdyti vėžio ląstelių augimą, arba jas pražudyti. Kaip viso to pasekmė Jūsų odos vėžys gali susitraukti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Erivedge

Perskaitykite tam tikrus nurodymus, ypač apie Erivedge poveikius dar negimusiam kūdikiui, kuriuos Jums duos gydytojas.

Atidžiai perskaitykite ir laikykitės nurodymų, išdėstytų paciento brošiūroje ir atmintinėje, kuriuos Jums duos gydytojas.

Erivedge vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** vismodėgibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate **nėščia**, manote, kad galite būti nėščia, arba planuojate pastoti gydymo metu arba per 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo. Tai svarbu, nes Erivedge gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui arba sąlygoti jo mirtį;
- jeigu esate **žindyvė** ar ketinate tai daryti gydymo metu ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo. Tai svarbu, nes nėra žinoma, ar Erivedge gali patekti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui;
- jeigu Jūs galite pastoti, tačiau negalite ar nenorite naudotis tam tikromis būtinomis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis, išvardintomis **Erivedge nėštumo prevencijos programoje**;
- jeigu kartu vartojate jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų – tai augalinis vaistas depresijos gydymui (žr. „Kiti vaistai ir Erivedge“)

Daugiau informacijos šiomis temomis rasite poskyriuose „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“ bei „Vyrų ir moterų kontracepcija“.

Jeigu bet kuri iš aukščiau išdėstytų sąlygų Jums tinka, šio vaisto nevartokite. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Erivedge.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Erivedge, jeigu kiltų klausimų apie šiame skyriuje pateiktą informaciją:

- gydymo metu arba ir dar 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo Jūs negalite duoti kraujo;
- jeigu esate vyras, negalite būti spermos donorais gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios dozės;
- jūsų gydytojas turėtų reguliariai tikrinti jūsų odą dėl tam tikros vėžio rūšies, vadinamos „odos plokščiųjų ląstelių karcinoma“ (OPLK). Ar OPLK yra susijusi su gydymu Erivedge, nėra nustatyta. Šie pakitimai paprastai atsiranda ant saulės pažeistos odos, yra lokalūs ir gali būti išgydomi. Pasakykite savo gydytojui, jeigu pastebėjote bet kokius jūsų odos pokyčius;
- niekada šio vaisto neduokite kitam asmeniui. Gydymo pabaigoje turite grąžinti nesuvaldytas kapsules. Pasitarkite su savo gydytoju ar vaistininku kur reikėtų grąžinti kapsules.

Vaikams ir paaugliams

Erivedge vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų nerekomenduojama. Tai svarbu, nes nėra žinoma, ar šio amžiaus grupei tai yra saugu ir veiksminga. Dėl Erivedge vartojimo kaulai gali nustoti augti ir gali pasireikšti per ankstyvas lytinis brendimas (anksčiau nei 8 metų mergaitėms ar anksčiau nei 9 metų berniukams). Tai gali nutikti net ir nutraukus Erivedge vartojimą. Šio vaisto tyrimuose su gyvūnais buvo pastebėti dantų ir kaulų augimo sutrikimai.

Kiti vaistai ir Erivedge

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai taip pat apima nereceptinius vaistus, vitaminus ir augalinius preparatus.

Kai kurie vaistai gali keisti Erivedge poveikį arba padidinti šalutinių poveikių tikimybę. Erivedge taip pat gali keisti kitų vaistų poveikį.

Būtinai pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate bet kurio iš šių vaistų:

- rifampicino – vartojamo bakterijų sukeltų infekcijų gydymui;
- karbamazepino, fenitoino – vartojamų epilepsijos gydymui;
- ezetimibo ir statinų, tokių kaip atorvastatino, fluvastatino, pravastatino, rozuvastatino, simvastatino – cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti;
- bozentano, glibenklamido, repaglinido, valsartano;
- topotekano – tam tikrų rūšių vėžiui gydyti;
- sulfasalazino – tam tikriems uždegiminiams sutrikimams gydyti; ir ypačiai
- jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų – tai augalinis vaistas depresijos gydymui; Jums draudžiama jų vartoti kartu su Erivedge.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

Nevartokite Erivedge, jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti gydymo laikotarpiu ir per 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo. Jeigu Jums dingio arba galvojate, kad dingio, mėnesinės, jeigu mėnesinių kraujavimas tapo neįprastas arba įtariate, kad esate nėščia, Jūs turite tuoj pat nutraukti gydymą ir kreiptis į gydytoją. Jeigu gydymo Erivedge metu pastotumėte, turite nedelsdama nutraukti gydymą ir kreiptis į gydytoją.

Erivedge gali sukelti sunkius apsigimimus. Jis taip pat gali sąlygoti dar negimusio kūdikio mirtį. Tam tikruose nurodymuose (Erivedge Nėštumo prevencijos programoje), kuriuos jums duos gydytojas, yra informacija dėl Erivedge poveikių dar negimusiam kūdikiui.

Žindymo laikotarpis

Nežindykite gydymo laikotarpiu ir per 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės pavartojimo. Ar Erivedge gali patekti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui, nėra žinoma.

Vaisingumas

Erivedge gali paveikti moterų gebėjimą susilaukti vaikų. Kai kurioms Erivedge vartojančioms moterims išnyksta mėnesinės. Jeigu Jums taip nutiktų, nežinoma, ar mėnesinės vėl atsiras. Jeigu norite ateityje dar susilaukti vaikų, pasitarkite su savo gydytoju.

Kontracepcija – vyrai ir moterys

Erivedge vartojančios moterys

Jeigu galite tapti nėščia, prieš pradėdami gydymą pasitarkite su gydytoju. Net jeigu Jūs jau nebeturite mėnesinių, yra labai svarbu paklausti gydytojo, ar nėra jokios tikimybės, kad Jūs galėtumėte pastoti.

Jeigu Jūs galite tapti nėščia:

- Jūs privalote naudotis apsaugos priemonėmis, kad vartodama Erivedge nepastotumėte;
- naudokitės 2 kontracepcijos metodais – vienu labai veiksmingu metodu ir vienu barjeriniu metodu (žiūrėkite žemiau pateiktus pavyzdžius);
- Jūs turite tęsti kontraceptinių priemonių naudojimą dar 24 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo. Tai svarbu, nes Erivedge gali išlikti Jūsų organizme iki 24 mėnesių po paskutiniosios dozės pavartojimo.

Rekomenduojamas kontracepcijos metodas: apie Jums tinkamiausius du kontracepcijos metodus pasitarkite su savo gydytoju.

Naudokitės vienu labai veiksmingu metodu, tokiu kaip:

- kontraceptinė deponuojamoji injekcija;
- vartojimo į gimdą sistema (“spirale” ar VGS);
- chirurginė sterilizacija.

Be to, Jūs privalote naudotis vienu barjeriniu metodu, tokiu kaip:

- prezervatyvas (jei įmanoma, su spermicidu);
- diafragma (jei įmanoma, su spermicidu).

Norėdamas tuo įsitikinti, gydytojas turės atlikti Jums nėštumo nustatymo testą:

- likus ne daugiau kaip 7 dienoms iki gydymo pradžios, kad įsitikintų, kad tuo momentu nesate nėščia;
- kas mėnesį gydymo metu.

Gydymo laikotarpiu arba per 7 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės pavartojimo Jūs privalote nedelsdama pasakyti savo gydytojui, jeigu:

- galvojate, kad Jūsų naudojama kontracepcija dėl bet kokios priežasties yra neveiksminga;
- Jums išnyksta mėnesinės;
- nustojate naudotis kontracepcijos priemonėmis;
- Jums reikia pakeisti kontracepciją.

Erivedge vartojantys vyrai

Erivedge gali patekti į sėklą. Lytinių santykių su moterimi metu visada naudokitės prezervatyvu (jei įmanoma, su spermicidu), net jeigu Jums yra atlikta vazektomija. Taip elkitės gydymo metu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės išgėrimo.

Gydymo laikotarpiu ir dar 2 mėnesius po paskutiniosios šio vaisto dozės pavartojimo spermos donoru būti negalite.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad Erivedge paveiktų Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju.

Erivedge sudėtyje yra laktozės ir natrio

Erivedge yra tam tikros rūšies cukraus, vadinamo laktoze. Jeigu gydytojas yra Jums sakęs, kad netoleruojate kai kurių cukraus rūšių, susisiekite su juo prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto sudėtyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio vienoje kapsulėje, t.y., jame natrio praktiškai nėra.

3. Kaip vartoti Erivedge

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Šio vaisto vartojimas

Rekomenduojama dozė yra gerti kasdien po vieną kapsulę.

- Nurykite kapsulę nepažeistą, užsigėrdami vandeniu.
- Kapsulės netraiškykite, neatidarinėkite ir nekramtykite, kad išvengtumėte nereikalingo poveikio kapsulės turiniu.
- Erivedge galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Erivedge dozę?

Pavartoję per didelę Erivedge dozę pasitarkite su savo gydytoju.

Pamiršus pavartoti Erivedge

Dvigubos dozės vartoti negalima, norint kompensuoti praleistą dozę. Praleistosios kapsulės negerkite, kitą dozę vartokite įprastu metu.

Nustojus vartoti Erivedge

Nenustokite vartoję šio vaisto prieš tai nepasitarę su savo gydytoju, nes tokiu atveju gydymas Jums galėtų būti ne toks veiksmingas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Erivedge gali sukelti sunkius apsigimimus. Jis taip pat gali sąlygoti kūdikio mirtį dar prieš jam gimstant arba vos gimus. Šio vaisto vartojimo metu Jums draudžiama pastoti (žiūrėkite 2 skyrių „Erivedge vartoti negalima“ ir „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Kiti šalutiniai poveikiai yra išdėstyti pagal sunkumą ir dažnį.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- mėnesinių išnykimas vaisingo amžiaus moterims;
- apetito praradimas ir kūno masės sumažėjimas;
- nuovargis;
- raumenų spazmai;
- viduriavimas;
- plaukų nuslinkimas (alopecija);
- išbėrimas;
- skonio pojūčio pakitimas ar visiškas jo netekimas;
- vidurių užkietėjimas;
- vėmimas ar šleikštulio jutimas (pykinimas);
- skrandžio veiklos sutrikimas ar nevirškinimas;
- sąnarių skausmas;
- skausmas (bendras) arba rankų, kojų skausmas;
- niežulys.

Dažni (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- krūtinės, nugaros ar šono skausmas;
- energijos stoka ar silpnumas (astenija);
- organizmo skysčių netekimas (dehidracija);
- raumenų, sausgyslių, raiščių ar kaulų skausmas;
- pilvo skausmas;
- skonio pojūčio praradimas;
- nenormalus plaukų augimas;
- blakstienų iškritimas (madarozė);
- kraujo tyrimų pokyčiai, tarp jų rodantys kepenų veiklos žymenų padidėjimą ar kreatinfosfokinazės (daugiausia raumenyse esančio baltymo) aktyvumo padidėjimą.

Dažnis nežinomas:

- kaulai nustoja augti (priešlaikinis epifizių suaugimas);
- per ankstyvas lytinis brendimas;
- kepenų pažeidimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM
Žirmūnų g. 139A
LT 09120, Vilnius
Tel: 8 800 73568
Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvt.lt

Interneto svetainė: www.vvt.lt

5. Kaip laikyti Erivedge

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant buteliuko ir kartono dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
- Buteliuką laikyti sandarų, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis.
- Gydomo pabaigoje Jūs turite grąžinti visas nesuvalytas kapsules. Tai užkirs kelią netinkamam vaisto vartojimui bei padės apsaugoti aplinką. Kaip grąžinti vaistą, klauskite savo vaistininko ar gydytojo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Erivedge sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vismodegibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg vismodegibo.
- Pagalbinės medžiagos
 - Kapsulės turinyje yra mikrokristalinės celiuliozės, laktozės monohidrato, natrio laurilsulfato, povidono (K29/32), karboksimetilkrakmolo A natrio druskos, talko ir magnio stearato.
 - Kapsulės lukštas yra pagamintas iš raudonojo geležies oksido (E172), juodojo geležies oksido (E172), titano dioksido ir želatinos.
 - Spausdintuvo rašalas yra pagamintas iš šelako ir juodojo geležies oksido (E172).

Erivedge išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šias kapsules sudaro rausvas nepermatomas kapsulės korpusas, ant kurio juodais valgomaisiais dažais yra užrašyta „150 mg“, ir pilkas nepermatomas dangtelis, ant kurio juodais valgomaisiais dažais yra užrašyta „VISMO“. Jos tiekiamos buteliukais su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu po 28 kapsules. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB „Roche Lietuva“
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

Roche 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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2018 m. lapkričio mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Kaip Erivedge Nėštumo prevencijos programos dalį visi pacientai gaus:

- Paciento Brošiūrą;
- Paciento Atmintinę.

Daugiau informacijos rasite šiuose dokumentuose.