

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erivedge 150 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg viszmodegibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag

71,5 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

A kapszulatok alsó része rózsaszínű, átlátszatlan, „150 mg” jelzéssel, a kapszulatok felső része szürke, átlátszatlan, fekete „VISMO” felirattal. A kapszula mérete „1-es méret” (méretek: 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Erivedge azoknak a felnőtt betegeknek a kezelésére javallott, akik:

- tünetekkel járó metasztatikus basalsejtes carcinomában szenvednek,
- lokálisan előrehaladott, basalsejtes carcinomában szenvednek, és akik alkalmatlanok a műtetre vagy sugárkezelésre (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Erivedge-t csak az engedélyezett javallat kezelésében gyakorlattal rendelkező szakorvos írhatja fel vagy ilyen szakorvos felügyelete mellett írható fel.

Adagolás

A javasolt adag: egy 150 mg-os kapszula naponta egyszer.

Kihagyott adagok

A beteget arra kell utasítani, hogy amennyiben egy adag kimarad, ne vegye be a kihagyott adagot, hanem a következő esedékes adaggal folytassa a kezelést.

A kezelés időtartama

Klinikai vizsgálatokban az Erivedge-kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatták. Az egyéni tolerabilitástól függően legfeljebb 4 hetes kezelési szüneteket engedtek meg.

A folyamatos kezelés előnyeit rendszeresen felül kell vizsgálni, a kezelés optimális időtartama egyénenként változó.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy ennél idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). Az Erivedge előrehaladott basalsejtes carcinomára vonatkozó 4 klinikai vizsgálatában résztvevő, összesen 138 beteg kb. 40%-a volt 65 éves vagy ennél idősebb, és e korcsoport illetve a fiatalabb betegek között összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében.

Vesekárosodás

Enyhe és közepes fokú vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a viszmodegib eliminációját, és nincs szükség dózismódosításra. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében igen korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani a mellékhatások észlelése érdekében.

Májkárosodás

A National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) kritériumai szerint definiált enyhe, közepes fokú vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont):

- enyhe: az összbilirubinszint a normálérték felső határa alatt van, vagy eléri azt ($TB \leq ULN$), a glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT [ASAT]) szint meghaladja a normálérték felső határát ($GOT > ULN$); vagy bármilyen GOT-szint mellett az összbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határát, de nem magasabb, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese ($ULN < TB \leq 1.5 \times ULN$)
- közepesen súlyos: bármilyen GOT-szint mellett az összbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határának 1,5-szeresét, de nem éri el a normálérték felső határának 3-szorosát ($1.5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$)
- súlyos: bármilyen GOT-szint mellett az összbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát, de nem éri el a normálérték felső határának 10-szeresét ($3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$)

Gyermekek és serdülők

Az Erivedge biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Ez a gyógyszer a biztonságossági aggályokra való tekintettel 18 évnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Az Erivedge szájon át alkalmazandó. A kapszulát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül, vízzel, egészben kell lenyelni (lásd 5.2 pont). A beteg vagy az egészségügyi szakember véletlen expozíciójának elkerülése érdekében a kapszulákat nem szabad kinyitni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes- vagy szoptató nők (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Fogamzóképes nők, akik nem tesznek eleget az Erivedge Terhességmegelőző Programban foglaltaknak (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- Közönséges orbáncfü (*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Embryo-foetalis halálozás vagy súlyos veleszületett rendellenességek

Az Erivedge embryo-foetalis halálozást vagy súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat, ha terhes nőnek adják (lásd 4.6 pont). A hedgehog-jelátviteli útvonal gátlói (lásd 5.1 pont), mint pl. a viszmodegib több állatfajban is embriotoxikusnak és/vagy teratogénnek bizonyultak, és súlyos malformációkat, többek között kraniofaciális anomáliákat, középvonali defektusokat és

végtagfejlődési rendellenességeket okozhatnak (lásd 5.3 pont). Az Erivedge-t terhesség alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont).

A fogamzóképes nő kritériumai

Az Erivedge Terhességmegelőző Programban a fogamzóképes nő meghatározása a következő:

- nemileg érett nő, aki
 - a megelőző, egymást követő 12 hónap során bármikor menstruált,
 - nem esett át méheltávolításon vagy kétoldali petefészek-eltávolításon vagy nem szenved orvosilag igazolt, maradandó korai petefészek-elégtelenségben,
 - nem XY genotípusú, nem szenved Turner-szindrómában vagy uterus agenesiában,
 - esetében a daganatterápia során amenorrhoea alakul ki, ide értve az Erivedge-kezelést is.

Tanácsadás

Fogamzóképes nő részére

Az Erivedge ellenjavallt annál a fogamzóképes nőnél, aki nem tesz eleget az Erivedge Terhességmegelőző Programban foglaltaknak.

A fogamzóképes nőnek meg kell értenie, hogy:

- az Erivedge a magzatra nézve teratogén kockázatot jelent,
- tilos Erivedge-t szednie, ha terhes vagy terhességet tervez,
- az Erivedge-kezelés elkezdesét megelőző 7 napon belül egészségügyi szakember által elvégzett terhességi tesztet kell végeztetnie, melynek negatívnak kell lennie,
- a kezelés időtartama alatt havonta terhességi tesztet kell végeztetnie, negatív eredménnyel, abban az esetben is, ha időközben elmaradt a menstruációs vérzése,
- az Erivedge-kezelés alatt, továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során tilos teherbe esnie,
- alkalmasnak kell lennie a hatékony fogamzásgátlási előírások betartására,
- kétféle ajánlott fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia (lásd „Fogamzásgátlás” címszó alább és 4.6 pont) amíg szedi az Erivedge-t, hacsak nem vállal kötelezettséget, hogy nem él nemi életet (absztinencia),
- értesítenie kell kezelőorvosát, ha a kezelés időtartama alatt illetve az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során az alábbiak közül bármelyik bekövetkezik:
 - teherbe esik, vagy bármely okból kifolyólag úgy gondolja, hogy terhes lehet,
 - várt menstruációs vérzése kimarad,
 - befejezi a fogamzásgátlási módszerek alkalmazását, kivéve, ha kötelezettséget vállal, hogy nem él nemi életet (absztinencia),
 - fogamzásgátlási módszert kell változtatnia a kezelés alatt.
- az Erivedge-kezelés alatt továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során tilos szoptatnia.

Férfiak részére

A viszmodegib bejut az ondóba. A terhesség alatti potenciális magzati expozíció elkerülése érdekében a férfi betegnek meg kell értenie, hogy:

- ha terhes nővel védekezés nélkül létesít szexuális kapcsolatot, az Erivedge a magzatra nézve teratogén kockázatot jelent,
- az ajánlott fogamzásgátlási módszert minden esetben alkalmaznia kell (lásd „Fogamzásgátlás” címszó alább és 4.6 pont),
- tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az Erivedge-kezelés alatt vagy az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 2 hónap során partnere teherbe esik.

Egészségügyi szakemberek részére

Az egészségügyi szakembereknek részletesen tájékoztatniuk kell a betegeket, hogy azok az Erivedge Terhességmegelőző Program valamennyi feltételét megértésük és tudomásul vegyék.

Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nők

A nőbetegeknek az Erivedge-kezelés alatt továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során kétféle ajánlott fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, köztük egy nagy hatékonyságú módszert és egy mechanikus módszert (lásd 4.6 pont).

Férfiak

Az Erivedge-kezelés alatt valamint az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 2 hónapban a férfibetegeknek mindig óvszert (lehetőség szerint spermicid anyaggal bevont óvszert) kell használniuk, valahányszor nővel szexuális kapcsolatot létesítenek, még abban az esetben is, ha a férfibeteg előzetesen vasectomián esett át (lásd 4.6 pont).

Terhességi teszt elvégzése

Fogamzóképes nőnél egészségügyi szakember által ellenőrzött terhességi tesztet kell végezni a kezelés elkezdését megelőző 7 napon belül, illetve a kezelés alatt havonta. A terhességi teszt érzékenysége - a helyi elérhetőség függvényében - legalább 25 mNE/ml legyen. A kezelés időtartama alatt a terhességi tesztek havonta történő elvégzését azoknál a betegeknél is folytatni kell, akiknek menstruációs vérzése az Erivedge-kezelés alatt maradt el.

Gyógyszerfelírási és gyógyszerkiadási korlátozások fogamzóképes nők esetén

Az Erivedge-t első alkalommal a negatív terhességi tesztet követően legfeljebb 7 napon belül kell felírni és kiadni (a terhességi teszt elvégzésének napja = 1. nap). Egy alkalommal legfeljebb 28 napra elegendő Erivedge írható fel, a kezelés folytatásához a gyógyszer ismételt felírása szükséges.

Oktatóanyag

Annak érdekében, hogy segítse az egészségügyi szakembereket és betegeket, az embrionális és magzati Erivedge-expozíció elkerülésében a forgalomba hozatali engedély jogosultja oktatóanyagot (Erivedge Terhességmegelőző Program) bocsát rendelkezésre, amely figyelmeztet az Erivedge alkalmazásával járó lehetséges kockázatokra.

A postnatalis fejlődésre kifejtett hatás

Az epiphysis fugák korai záródásáról és korai pubertásról számoltak be Erivedge-kezelésben részesülő gyermekeknél. A gyógyszer hosszú eliminációs felezési ideje következtében ezek az események a kezelés abbahagyását követően is előfordulhatnak vagy fennmaradhatnak. A vizsgálatokban különböző állatfajokban súlyos, irreverzibilis változásokat idézett elő a növekedésben lévő fogakban (odontoblasztok degenerációja/elhalása, folyadékkal telt ciszták képződése a fogpulpában, a gyökércsatorna csontosodása, vérzés), valamint az epiphysis növekedési fugák záródásában. Az epiphysis fugák korai záródásának előfordulása csecsemők és gyermekek esetében az alacsony termet és fogdeformitások lehetséges kockázatára utal (lásd 5.3 pont).

Véradás

A betegeknél nem szabad vért adniuk az Erivedge-kezelés alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban.

Spermadonáció

Az Erivedge-kezelés alatt valamint az Erivedge utolsó adagjának bevitelét követő 2 hónapig a férfibetegek nem adományozhatnak spermát.

Interakciók

Az erős CYP induktorokkal (pl. rifampicin, karbamazepin vagy fenitoin) végzett egyidejű kezelést kerülni kell, mivel a vizsgálatokban plazmakoncentrációjának csökkenése, így hatáscsökkenésének kockázata nem zárható ki (lásd még 4.5 pont).

Súlyos nem kívánt bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően súlyos nem kívánt bőrreakciókat (SCARs) jelentettek, beleértve a Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermalis necrolysis (TEN), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) és akut generalizált exanthemás pustulosis

(AGEP) eseteit, melyek életet veszélyeztetők lehetnek (lásd 4.8 pont). Ha a viszmodegib alkalmazása során a betegnél ezek közül bármelyik jelentkezik, a viszmodegib-kezelést nem lehet újratekinteni a későbbiekben.

Segédanyagok

Az Erivedge kapszula laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyidejűleg szedett gyógyszerek hatása a viszmodegibre

A viszmodegib és a pH-növelő szerek között nem várhatóak klinikailag jelentős farmakokinetikai (PK) interakciók. Egy klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy ha 2 órával minden viszmodegib adag előtt 20 mg rabeprazol (egy protonpumpa-gátló) adtak 7 napon keresztül, a szabad viszmodegib koncentrációja 33 %-kal csökkent. Ez az interakció várhatóan klinikailag nem jelentős.

A viszmodegib és a CYP450-gátló szerek között nem várhatóak klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciók. Egy klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy naponta 400 mg flukonazollal (egy közepesen erős CYP2C9-inhibitor) történő együtt adást követően a 7. napon a szabad viszmodegib koncentrációja 57%-kal nő. Ez az interakció azonban várhatóan klinikailag nem jelentős. Egészséges önkénteseknél 7 napon keresztül naponta 200 mg itakonazol (egy erős CYP3A4-gátló szer) együtt adása nem befolyásolta a viszmodegib esetében a 0-24 órás plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet (AUC 0-24).

A viszmodegib és a P-gp-gátló szerek között nem várhatóak klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciók. Egy klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták hogy egészséges önkéntesek esetében nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai interakció a viszmodegib és az itakonazol (egy erős P-glikoprotein-gátló) között.

Ha a viszmodegibet CYP-induktor szerekkel (rifampicin, karbamazepin, fenitoin, orbáncfű) adják együtt, a viszmodegib-expozíció csökkenhet (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A viszmodegib hatása az egyidejűleg szedett gyógyszerekre

Fogamzásgátló szteroidok

Egy daganatos betegek körében végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az etinilösztadiol és a noretindron szisztémás expozíciója nem változik viszmodegib egyidejű alkalmazása esetén.

Mivel az interakciós vizsgálat csak 7 napig tartott, nem zárható ki, hogy a viszmodegib hosszabb távú kezelés alatt serkenti a fogamzásgátló szteroidokat metabolizáló enzimek működését. Az indukció a fogamzásgátló szteroidok esetében a szisztémás expozíció csökkenéséhez, így csökkent fogamzásgátló hatáshoz vezethet.

Egyes enzimekre és transzporterekre kifejtett hatás

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a viszmodegib potenciónalisán gátolhatja az emlőrák rezisztencia fehérjét (BCRP). *In vivo* interakciós adatok nem állnak rendelkezésre. Mivel nem kizárható, hogy a viszmodegib hatására növekedhet a BCRP által szállított gyógyszerek, így pl. a rozuvasztatin, a topotekán és a szulfaszalazin expozíciója, egyidejű alkalmazás esetén elővigyázatosság szükséges és dózismódosítás válhat szükségessé.

A viszmodegib és a CYP450 enzim szubsztrátjai között nem várhatóak klinikailag jelentős farmakokinetikai interakciók. *In vitro* a CYP2C8 volt a viszmodegib gátló hatására legérzékenyebb

CYP-izoenzim. Mindazonáltal egy, a daganatos betegek körében végzett, gyógyszer-gyógyszer interakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy viszmodegib egyidejű alkalmazása esetén nem változik a roziglitazon (egy CYP2C8-szubsztrát) szisztémás expozíciója, ami alapján a viszmodegib CYP enzimeket gátló hatása *in vivo* valószínűleg kizárható.

In vitro a viszmodegib az OATP1B1 gátlója. Nem kizárható hogy a viszmodegib megnövelheti az OATP1B1 szubsztrátjainak, mint pl. bozentán, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valzartan és sztatinek expozícióját. Különösen akkor van szükség elővigyázatosságra, amikor a viszmodegibet valamilyen sztatinnal kombinációban alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A viszmodegib által okozott embrio-foetalis elhalás vagy súlyos veleszületett rendellenességek kockázata miatt az Erivedge-kezelést kapó nőbetegek nem lehetnek terhesek és tilos teherbe esniük a kezelés ideje alatt, továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap folyamán (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az Erivedge ellenjavallt annál a fogamzóképes nőnél, aki nem tesz eleget az Erivedge Terhességmegelőző Programban foglaltaknak.

Terhesség vagy kimaradt menstruációs vérzés esetén

Amennyiben a beteg teherbe esik, menstruációs vérzése kimarad vagy bármely okból kifolyólag úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.

Ha a menstruációs vérzés az Erivedge-kezelés ideje alatt tartósan elmarad, az orvosi kivizsgálásig és megerősítésig a beteget terhesnek kell tekinteni.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőbetegnek alkalmasnak kell lennie a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó előírások betartására. Az Erivedge-kezelés alatt továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során kétféle ajánlott fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, köztük egy nagy hatékonyságú módszert és egy mechanikus (barrier) módszert. A hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó összes ajánlást annak a fogamzóképes nőnek is be kell tartania, akinek menstruációs vérzései szabálytalanok vagy megszűntek.

Férfiak

A viszmodegib bejut az ondóba. A terhesség során bekövetkező potenciális magzati expozíció elkerülése érdekében a férfibetegeknek az Erivedge szedése alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 2 hónapban mindig kell óvszert használniuk (lehetőség szerint spermicid anyaggal bevont óvszert), valahányszor nővel szexuális kapcsolatot létesítenek, még abban az esetben is, ha a férfibeteg előzetesen vasectomián esett át.

Az ajánlott nagy hatékonyságú módszerek a következők:

- Hormontartalmú depó injekció,
- Tuba sterilizáció,
- Vasectomia,
- Méhen belüli fogamzásgátló eszköz (IUD).

Az ajánlott mechanikus (barrier) módszerek a következők:

- Bármilyen férfi óvszer (lehetőség szerint spermicid anyaggal bevont óvszer),
- Pesszárrium (lehetőség szerint spermiciddel együtt alkalmazva).

Terhesség

Az Erivedge terhesség alatt történő alkalmazása embrio-foetalis halálozást vagy súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat (lásd 4.4 pont). A hedgehog-jelátviteli útvonal gátlói (lásd 5.1 pont), mint pl. a viszmodegib több állatfajban is embriotoxikusnak és/vagy teratogénnek bizonyultak, és súlyos malformációkat, többek között kraniofaciális anomáliákat, középvonali defektusokat és

végtagfejlődési rendellenességeket okozhatnak (lásd 5.3 pont). Erivedge-kezelésben részesülő nőbeteg terhessége esetén a kezelést azonnal abba kell hagyni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vizsmodegib milyen mértékben választódik ki az anyatejbe. Súlyos fejlődési rendellenességeket okozó hatása miatt az Erivedge-kezelés alatt továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során a nőbetegeknek tilos szoptatniuk (lásd 4.3 és 5.3 pont).

Termékenység

Az Erivedge-kezelés veszélyeztetheti a humán női termékenységet (lásd 5.3 pont). A termékenység károsodásának reverzibilitása nem ismert. Klinikai vizsgálatok során fogamzóképes nőknél ezen túlmenően amenorrhoeát is megfigyeltek (lásd 4.8 pont). Az Erivedge-kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nőbetegekkel át kell beszélni a termékenység megőrzésének lehetőségeit.

A humán férfi termékenység károsodása nem várható (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Erivedge nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló, a betegek legalább 30%-ánál kialakuló gyógyszer-mellékhatások az izomgörcs (74,6%), az alopecia (65,9%), a dysgeusia (58,7%), a testtömeg-csökkenés (50,0%), a fáradtság (47,1%), a hányinger (34,8%) és a hasmenés (33,3%) voltak.

A gyógyszer-mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer-mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be szervrendszerek és abszolút gyakoriság szerint csoportosítva. A gyakorisági kategóriák a következők:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Az Erivedge biztonságosságát klinikai vizsgálatokban 138, előrehaladott basalsejtes carcinomával (aBCC, advanced Basal Cell Carcinoma) kezelt betegben értékelték, ideértve mind a metasztatikus (mBCC, metastatic BCC) és lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomában (laBCC, locally advanced BCC) szenvedő betegeket is. Négy nyílt, 1-es ill. 2-es fázisú klinikai vizsgálatban a betegek legalább egy, ≥ 150 mg-os Erivedge adagot kaptak monoterápiában. A 150 mg feletti gyógyszeradag a klinikai vizsgálatokban nem eredményezett magasabb plazmakoncentrációt, és a 150 mg feletti adaggal kezelt betegeket figyelembe vették az elemzés során. A biztonságosságot egy engedélyezés utáni, 1215, előrehaladott basalsejtes carcinomában szenvedő betegen végzett vizsgálat során is értékelték, ahol a betegeket 150 mg dózissal kezelték. A gyógyszerbiztonságossági profil összességében hasonló volt a metasztatikus és a lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinomában szenvedő betegeknél és az egyes vizsgálatok során, az alábbiakban leírtak szerint.

1. táblázat: Az Erivedge-kezelésben részesülő betegeknél előforduló gyógyszer-mellékhatások

MedDRA – szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakorisága nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek			korai pubertás****
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágycsökkenés	dehidráció	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	dysgeusia ageusia	hypogeusia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hányinger hasmenés székrekedés hányás diszpepszia	felhasi fájdalom hasi fájdalom	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		májenzimszint emelkedés**	gyógyszer indukálta májkárosodás*****
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	alopecia viszketés börkiütés	madarosis hajnövekedési rendellenesség	Stevens–Johnson-szindróma (SJS)/ toxikus epidermalis necrolysis (TEN), eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) és acut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP)*****
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	izomspazmusok ízületi fájdalom végtagfájdalom	hátfájdalom mellkasi musculoskeletalis fájdalom izomfájdalom lágyéktáji fájdalom musculoskeletalis fájdalom emelkedett szérumkreatin-foszfokináz***	epiphysis fugák korai záródása****
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	amenorrhoea*		

MedDRA – szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakorisága nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	testtömegcsökkenés fáradtság fájdalom	asthenia	
<p>Az adatok - valamennyi súlyossági fokozat figyelembevételével - a National Cancer Institute gyógyszer-mellékhatások kritériumaira vonatkozó általános terminológiáján (3.0 verzió) alapulnak, kivéve ahol másként vannak jelölve.</p> <p>*A 138, előrehaladott basalsejtes carcinómában szenvedő beteg közül 10 nőbeteg volt fogamzóképes nő, közülük 3 betegnél (30%) észleltek amenorrhoeát.</p> <p>MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities</p> <p>**A következő megnevezéseket tartalmazza: kóros májfunkciós értékek, emelkedett bilirubinszint a vérben, emelkedett gamma-glutamil transzferáz, emelkedett glutamát-oxalacetát transzamináz, emelkedett alkalikus foszfatáz, emelkedett májenzim szintek</p> <p>***Azoknál a betegeknél figyelték meg, akiket az 1215 beteget vizsgáló, engedélyezést követő vizsgálat során biztonságosság szempontjából értékelték.</p> <p>****A forgalomba hozatalt követően egyedi esetekről számoltak be medulloblastómában szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).</p> <p>*****A forgalomba hozatalt követően a betegeknél gyógyszer indukálta májkárosodás eseteit jelentették.</p> <p>*****A forgalomba hozatalt követően a betegeknél SCAR (beleértve SJS/TEN, DRESS és AGEP) eseteket jelentettek.</p>			

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Erivedge javasolt napi 150 mg-os dózisának 3,6-szeresét is alkalmazták. Ezen klinikai vizsgálatok során nem észlelték a viszmodegib plazmaszintjének emelkedését vagy a toxicitás fokozódását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XJ01.

Hatásmechanizmus

A viszmodegib egy orálisan alkalmazható, kis molekulájú, hedgehog-jelátviteli útvonal inhibitor. A hedgehog-jelátvitel a Smoothened (SMO) transzmembrán fehérjén keresztül a glioma-asszociált onkogén (GLI) transzkripció faktorok aktiválásához és sejtmagi lokalizációjához valamint a hedgehog által célzott gének indukciójához vezet. E gének közül sok gén a proliferációban, a túlélésben és a differenciálódásban játszik szerepet. A viszmodegib az SMO fehérjéhez kötődik és gátolja azt, ezáltal blokkolja a hedgehog-jelátviteli útvonalat.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ERIVANCE BCC (SHH4476g) pivotális vizsgálat egy nemzetközi, egykarú, multicentrikus, két-kohorszos vizsgálat volt. A metasztatikus BCC (mBCC) a definíció szerint olyan basalsejtes carcinoma volt, amely a bőrön kívül a test más részeire is áttérjedt, ide értve a nyirokcsomókat, a tüdőt, a csontokat és/vagy a belső szerveket. A lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinómában (laBCC) szenvedő betegeknek sebészi úton nem kezelhető kután léziói voltak (inoperábilis léziók, többször visszatérő léziók, amelyeknél a reszekció valószínűleg nem eredményezte volna a beteg gyógyulását vagy olyan léziók, melyeknél a műtét jelentős deformitást vagy morbiditást okozott volna), és amelyek esetében a radioterápia eredménytelennek bizonyult, ellenjavallt volt vagy nem

volt megfelelő. A vizsgálatba való beválasztást megelőzően a basalsejtes carcinoma diagnózisát szövettanilag igazolták. Azok a beválasztási kritériumoknak megfelelő, Gorlin-szindrómában szenvedő betegek, akiknek legalább egy aBCC léziójuk volt, részt vehettek a vizsgálatban. A betegek napi 150 mg Erivedge-t kaptak, szájon át.

A hatásosság tekintetében értékelhető populáció medián életkora 62 év volt (46% volt legalább 65 éves), 61% férfi és 100% fehérbőrű. Az mBCC kohorszban a betegek 97%-ának volt már korábbi kezelése, így sebészeti beavatkozása (97%), radioterápiája (58%) vagy szisztémás kezelése (30%). A laBCC kohorszban (n = 63) a betegek 94%-ának volt előzetes kezelése, ideértve a sebészeti beavatkozást (89%), a radioterápiát (27%) és a szisztémás/helyi kezeléseket (11%). A kezelés medián időtartama 12,9 hónap volt (0,7 – 47,8 hónap).

Az elsődleges végpont az objektív válaszarány (ORR) volt, egy független értékelő intézmény (IRF, Independent Review Facility) megítélése szerint, melynek összefoglalása a 2. táblázatban látható. Az objektív válasz olyan teljes vagy részleges válaszként került definiálásra, amely két, egymást legalább négy héttel követő vizsgálat alkalmával is igazolást nyert. Az mBCC kohorszban a tumorsejtválaszt a Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.0 verzió kritériumai szerint értékelték. A laBCC kohorszban a tumorsejtválaszt a külső tumor és a kifekélyesedés vizuális értékelése, a tumor képzővizsgálata (ahol ez alkalmazható volt) és a tumorbiopszia alapján ítélték meg. A laBCC kohorszban abban az esetben tekintették válaszdónak a beteget, ha a következő kritériumok közül legalább az egyik teljesült, és a betegség nem progrediált: (1) a cél léziók méretének [a leghosszabb átmérők összegének (sum of the longest diameter, SLD)] radiológiailag igazolt, legalább 30%-os csökkenése a kiinduláshoz képest; (2) a cél léziók külsőleg látható kiterjedésének legalább 30%-os SLD-csökkenése a kiinduláshoz képest; (3) a fekély teljes begyógyulása valamennyi cél lézióban. A vizsgálat főbb adatait a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: Az Erivedge hatásossági eredményei az SHH4476g vizsgálatban (az utolsó beteg bevonásától számított 21 hónapos követés az IRF megítélése esetében - és 39 hónapos követés a vizsgáló megítélése esetében): hatásosság szempontjából értékelhető betegek^{*,†}

	IRF megítélése szerint		Vizsgáló megítélése szerint	
	mBCC (n=33)	laBCC** (n=63)	BCC (n=33)	laBCC** (n=63)
Válaszadók 95%-os CI a válaszadók összességére nézve	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%)
Teljes válasz	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Részleges válasz	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabil betegség	20	22	14	15
Progresszív betegség ‡	1	8	2	6
Válasz medián időtartama (hónapok) (95%-os CI)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Progressziómentes túlélés medián időtartama (hónapok) (95%-os CI)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Teljes túlélés medián időtartama (hónapok) (95%-os CI)			33,4 (18,1; NM)	NM (NM; NM)
1 éves túlélési arány (95%-os CI)			78,7% (64,7; 92,7)	93,2% (86,8; 99,6)

NM = nem megítélhető

* A hatásosság tekintetében értékelhető betegpopuláció definíció szerint minden beválasztott beteg, aki Erivedge-t kapott bármilyen mennyiségben, és akinek archivált szövete vagy kiindulási biopsziás szövetmintája a független patológus megítélése szerint basalsejtes carcinomának felelt meg.

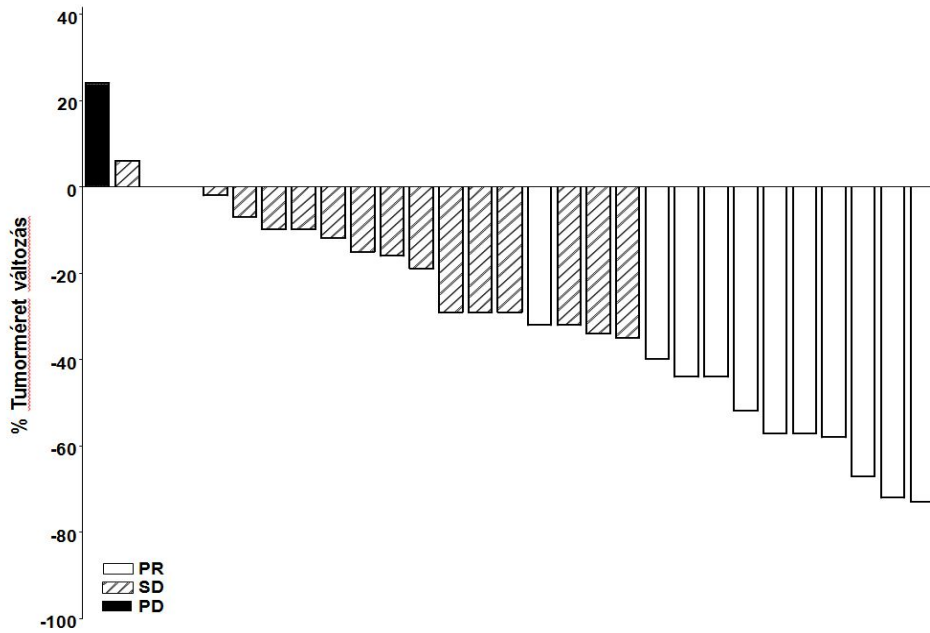
† Az adatok 1 mBCC és 4 laBCC beteg esetében nem voltak értékelhetők vagy hiányoztak.

‡ A laBCC kohorszban a progresszió definíció szerint az alábbi kritériumok bármelyikének teljesülése volt: (1) a célzott léziók nadírtól számított legalább 20%-os növekedése a legnagyobb kiterjedések összegét (SLD, sum of the longest dimensions) tekintve (radiológiailag igazolva vagy a külsőleg látható kiterjedés alapján), (2) gyógyulás jele nélkül legalább két hétig fennálló, újonnan kialakult fekély a célzott lézióban, (3) radiológiai vagy fizikális vizsgálattal talált új lézió, (4) a nem cél léziók RECIST szerinti progressziója.

**a basalsejtes carcinoma a laBCC betegek 54%-ánál szövettanilag nem volt kimutatható a 24. héten.

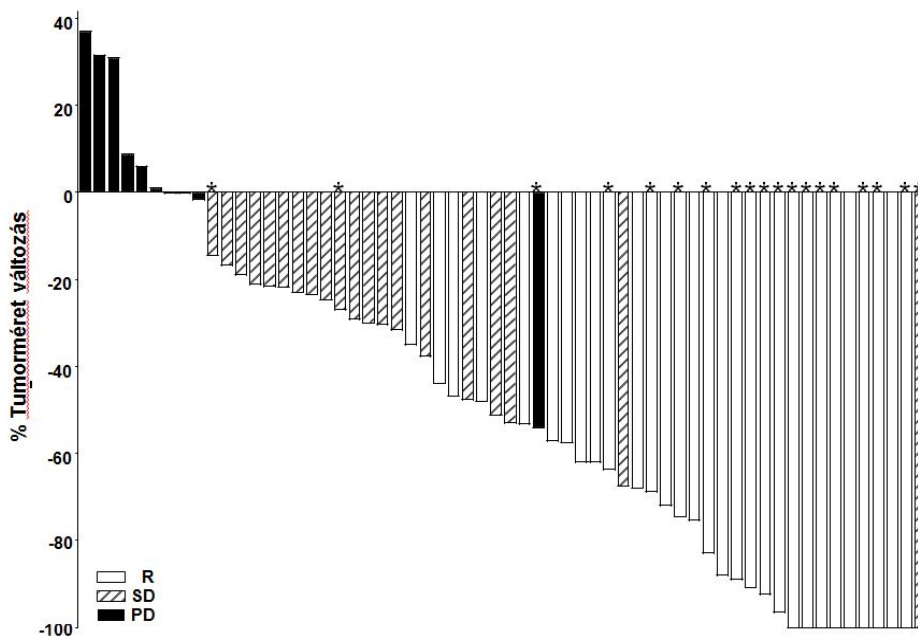
Amint azt a cél lézió(k) méretbeli maximális csökkenését betegenként ábrázoló 1. és 2. ábra vízses-diagramjai mutatják, az IRF megítélése szerint a tumor mindkét kohorszban a betegek többségénél zsugorodott.

1. ábra: SHH4476g metasztatikus BCC kohorsz



Megjegyzés: A tumorméret alapja a célzott léziók legnagyobb kiterjedéseinek összege. PD (progressive disease)= progresszív betegség, SD (stable disease)= stabil betegség, PR (partial response)= részleges válasz. 3 betegnél a tumorméret legkedvezőbb változása 0 volt; őket az ábrán a pozitív tartományban látható minimális oszlopok jelölik. Négy beteg nem szerepel az ábrán: 3 stabil beteget a nem célzott léziók alapján értékelték, míg 1 beteg adatai értékelhetetlenek voltak.

2. ábra: SHH4476g lokálisan előrehaladott BCC kohorsz



Megjegyzés: A tumorméret alapja a célzott léziók legnagyobb kiterjedéseinek összege. PD (progressive disease) = progresszív betegség, SD (stable disease) = stabil betegség, R (response) = válasz, * = a fekély(ek) teljes begyógyulása. A választ egy, a fentiekben definiált összetett végpont alapján ítélték meg. Négy betegnél nem történt meg a léziók értékelése, ők nem szerepelnek az ábrán.

A maximális tumorredukcióig eltelt idő

Azoknál a betegeknél, akiknél a tumorméret csökkenését tapasztalták, a maximális tumorredukcióig eltelt medián idő az IRF megítélése alapján véve 5,6 hónap volt laBCC és 5,5 hónap mBCC esetén. A maximális tumorredukcióig eltelt medián idő a vizsgáló megítélése alapján a laBCC betegeknél 6,7 hónap, a mBCC betegeknél 5,5 hónap volt.

Kardiális elektrofiziológia

Egy 60, egészséges alany bevonásával végzett, mélyreható QTc-vizsgálatban az Erivedge terápiás dózisa nem voltak hatással a QTc-intervallumra.

Engedélyezés utáni klinikai vizsgálatok eredményei

Engedélyezést követően egy nyílt, nem összehasonlító jellegű, multicentrikus, fázis II klinikai vizsgálatot végeztek (MO25616) 1232, előrehaladott basalsejtes carcinómában szenvedő beteggel, akik közül 1215, lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinómában (laBCC) (n = 1119) vagy metasztatikus basalsejtes carcinómában (mBCC) (n = 96) szenvedő beteg volt értékelhető a hatásosság és biztonságosság szempontjából. A lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinoma (laBCC) a definíció szerint sebészi úton nem kezelhető cutan léziókat jelentett (inoperábilis, vagy akiknél a műtét jelentős deformitást okozott volna), és amelyek esetében a radioterápia eredménytelennek bizonyult vagy ellenjavallt volt. A metasztatikus basalsejtes carcinoma (mBCC) a definíció szerint szövettanilag igazolt távoli metasztázis volt. A vizsgálatba történő bevonás előtt a BCC diagnózisát szövettanilag igazolták. A betegek napi 150 mg Erivedge-t kaptak, szájon át. A betegek átlag életkora 72 év volt. A betegek jelentős része férfi volt (57%), 8% metasztatikus basalsejtes carcinómában (mBCC), míg 92% lokálisan előrehaladott basalsejtes carcinómában (laBCC) szenvedett. A metasztatikus kohorszban a betegek többsége részesült már korábbi kezelésben, így sebészeti beavatkozásban (91%), radioterápiában (62%) és szisztémás kezelésben (16%). A lokálisan előrehaladott kohorszban a betegek jelentős része részesült már korábbi kezelésben, így sebészeti beavatkozásban (85%), radioterápiában (28%) és szisztémás kezelésben (7%). A kezelés medián időtartama az összes betegre számítva 8,6 hónap volt (0 – 44,1 hónap).

A mérhető, és szövettanilag igazolt betegségben szenvedő, a hatásosság szempontjából értékelhető populáción belül az laBCC és az mBCC kohorszban a betegek 68,5%-a, illetve 36,9%-a reagált a kezelésre a RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) szerint. Az igazolt választ (részleges vagy teljes válasz) elérő betegek esetében a válasz medián időtartama 23,0 hónap volt (95%-os CI: 20,4; 26,7) az laBCC kohorszban, és 13,9 hónap (95%-os CI: 9,2; NM) az mBCC kohorszban. Teljes választ a betegek 4,8%-a ért el az mBCC kohorszban, és 33,4%-a az laBCC kohorszban. Részleges választ a betegek 32,1%-a ért el az mBCC kohorszban, és 35,1%-a az laBCC kohorszban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Erivedge vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől basalsejtes carcinómában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az Erivedge egy alacsony vízdoldékonyságú, magas permeabilitású készítmény (Biofarmáciai osztályozási rendszer, BCS szerinti 2. osztály). Az Erivedge egyszeri adagjának átlagos (CV variációs koefficiens %) abszolút biohasznosulása 31,8 (14,5)%. Ahogy azt a 270 mg-os ill. 540 mg-os egyszeri adagot követő dózisarányos expozíció-növekedés hiánya bizonyítja, az Erivedge felszívódása telíthető. Klinikailag releváns körülmények között (dinamikus, egyensúlyi állapotban) a viszmodegib farmakokinetikáját az étkezés nem befolyásolja. Az Erivedge ezért étkezéstől függetlenül szedhető.

Eloszlás

A viszmodegib eloszlási térfogata alacsony, 16,4 és 26,6 l közötti tartományba esik. A viszmodegib humán plazmafahérjéhez való *in vitro* kötődése klinikailag releváns koncentrációkban magas (97%). A viszmodegib mind a humán szérum albuminhoz, mind az alfa-1-savas glikoproteinhez (AAG) kötődik. AAG-hez való *in vitro* kötődése klinikailag releváns koncentrációkban telíthető. Humán

betegeknél *ex vivo* plazmafehérje-kötődése meghaladja a 99%-ot. A viszmodegib koncentrációja szorosan összefügg az AAG-szinttel, az AAG- és az össz viszmodegib-szint egymással párhuzamos időbeli változást mutat, a szabad viszmodegib-szintje pedig egyenletesen alacsony.

Biotranszformáció

A viszmodegib lassan, a kiindulási vegyület metabolizmusának illetve kiválasztásának kombinációja révén eliminálódik. A viszmodegib elsődlegesen a plazmában található, a keringésben lévő össz gyógyszerkoncentráció (beleértve a viszmodegib metabolitjait is) több mint 98%-át kitevő koncentrációban. Emberben a viszmodegib metabolizációs útja többek között az oxidáció, a glükuronidizáció és egy ritka, piridingyűrű-hasítós folyamat. Úgy tűnik, hogy a CYP2C9 részben hozzájárul a viszmodegib *in vivo* metabolizmusához.

Elimináció

Az izotóppal jelölt gyógyszeradag szájon át történő alkalmazását követően a viszmodegib felszívódik és lassan, a kezdeti gyógyszer hatóanyag metabolizmusának illetve kiválasztásának kombinációján keresztül eliminálódik, a legnagyobb része a székletben (a bevett dózis 82%-a), található, míg az alkalmazott dózis 4,4%-a a vizeletben lelhető fel. A viszmodegib és metabolitjai elsősorban a májon keresztül eliminálódnak.

Napi egyszeri, folyamatos gyógyszeralkalmazást követően a viszmodegib farmakokinetikája a telíthető felszívódás és a telíthető fehérjekötődés miatt úgy tűnik, nem lineáris. Egyszeri, szájon át adott dózis esetén a viszmodegib terminális felezési ideje kb. 12 nap.

Folyamatos napi gyógyszeradagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a viszmodegib látszólagos felezési ideje 4 nap. A folyamatos napi adagolás mellett a viszmodegib teljes plazmakoncentráció akkumulációja háromszoros.

A viszmodegib *in vitro* gátolja az UGT2B7 enzimet, és nem zárható ki, hogy a gátlás *in vivo* a belekben is végbemegy.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idősekre vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre. Az aBCC klinikai vizsgálataiban a betegek körülbelül 40%-a volt idős korú (≥ 65 éves). Populációs farmakokinetikai elemzések arra utalnak, hogy az életkor nem befolyásolja klinikailag jelentős mértékben a viszmodegib dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációját.

Nem

121 férfi és 104 nő összesített adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alapján úgy tűnik, hogy a beteg neme nem befolyásolja a viszmodegib farmakokinetikáját.

Rassz

Nem fehérbőrű betegekkel kevés adat áll rendelkezésre. Mivel a vizsgálati alanyok közül a teljes populáció (6 feketebőrű, 219 fehérbőrű) csupán kevesebb, mint 3%-a tartozott a nem fehérbőrű rasszhoz, a populációs farmakokinetikai elemzések során a rasszt nem értékelték kovariánsként.

Vesekárosodás

Az orálisan alkalmazott viszmodegib csak kismértékben választódik ki a veséken keresztül. Ezért nem valószínű, hogy az enyhe és közepes fokú vesekárosodás klinikailag jelentős mértékben befolyásolja a viszmodegib farmakokinetikáját. Enyhe (testfelszínre vonatkoztatott kreatinin-clearance 50-80 ml/perc, $n = 58$) és közepes fokú (testfelszínre vonatkoztatott kreatinin-clearance 30-50 ml/perc, $n = 16$) vesekárosodásban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise alapján úgy tűnik, hogy az enyhe és közepes fokú vesekárosodás nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a viszmodegib farmakokinetikáját (lásd 4.2 pont). Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében igen korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Májkárosodás

A viszmodegib fő eliminációs útja a májban történő metabolizmus és a biliáris/intestinalis szekréció. Egy májkárosodásban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatban (a károsodás mértékét az

egyének GOT- és összbilirubinszintje alapján állapították meg) a vizsmodegib ismételt adagolását követően azt tapasztalták, hogy az enyhe (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) kritériuma szerint, n = 8), közepesen súlyos (NCI-ODWG kritériuma szerint, n = 6) és súlyos (NCI-ODWG kritériuma szerint, n = 3) májkárosodásban szenvedő betegek esetében a vizsmodegib farmakokinetikai profilja hasonló volt a normál májfunkciójú (n = 9) egyénekéhez (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek esetében nem áll rendelkezésre elegendő farmakokinetikai adat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Erivedge preklinikai biztonságossági profilját egereken, patkányokon és kutyákon vizsgálták.

Ismételt dózistoxicitás

A patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban az Erivedge tolerabilitása többnyire a toxicitás nem specifikus manifesztációira korlátozódott, mint például a testtömeggyarapodás lassulása és az ételfogyasztás csökkenése. Klinikailag releváns expozíció mellett ezeken kívül széklet-változást; vázizomzatrángást vagy -remegést; alopeciát; a mancsok talppárnáinak megduzzadását, follicularis hyperkeratosist és gyulladást valamint emelkedett LDL és HDL koleszterinszintet figyeltek meg. Klinikailag releváns expozíció mellett néhány kutyánál a hematokrit érték vagy a vérlemezkeszám csökkenését tapasztalták; az érintett állatoknál közvetlen csontvelői hatás azonban nem igazolódott.

Karcinogenitás

Karcinogenitási vizsgálatokat egerekkel és patkányokkal végeztek. Az embereknél ajánlott dózishoz tartozó, dinamikus egyensúlyi állapotban mért AUC (0-24h) érték $\geq 0,1$ -szerese és $\geq 0,6$ -szerese mellett karcinogén hatást csak patkányoknál azonosítottak, mely jóindulatú szőrtüsződaganatokra, köztük pilomatrixomára és keratoachantomára korlátozódott. Rosszindulatú daganat előfordulását egyik vizsgált faj esetén sem tapasztalták. Az Erivedge klinikai vizsgálataiban nem jelentettek jóindulatú szőrtüsződaganatot, és e megfigyelés jelentősége emberi alkalmazás tekintetében bizonytalan.

Mutagenitás

In vitro vizsgálatok (bakteriális reverz mutagenitás vizsgálat [Ames] és humán limfocita kromoszóma aberrációs teszt) valamint patkányokon végzett *in vivo* csontvelő micronucleus vizsgálatok során genotoxicitás bizonyítékát nem találták.

Termékenység

A vizsmodegibbel patkányokon végzett 26 hetes, célzott fertilitás vizsgálat során az ondóhólyag abszolút tömegének jelentős növekedését, valamint a prosztata abszolút tömegének csökkenését észlelték. Ezen felül a szerv tömegének a végső testtömeghez viszonyított aránya jelentősen nőtt a mellékherék, a cauda epididymis, a herék, valamint az ondóhólyag esetében. Ugyanezen vizsgálat során nem találtak kórszöveti eltérést a hím reprodukciós szervekben, és nem figyeltek meg a termékenységi végpontokra – beleértve a mozgékony spermiumok százalékos arányát – kifejtett hatást 100 mg/ttkg/nap dózis mellett az adagolási fázis vagy a gyógyulási fázis végén (a javasolt humán adagolás során a dinamikus egyensúlyi állapotban mért 24 órás AUC-érték 1,3-szeresének felel meg). Ezen kívül a vizsmodegibbel végzett általános, legfeljebb 26 hetes toxicitási vizsgálatok során ivarérett patkányokon és kutyákon nem figyeltek meg a hím reprodukciós szervekre gyakorolt hatást. A 4 hetes általános toxicitási vizsgálat során ≥ 50 mg/ttkg/nap dózis mellett, nem ivarérett kutyákon észlelt fokozott ivarsejt degeneráció és hypospermia nem volt egyértelműen összefüggésbe hozható a vizsmodegibbel.

A vizsmodegibbel patkányokon végzett 26 hetes, célzott fertilitás vizsgálat során 100 mg/ttkg/nap dózis mellett, közvetlenül a kezelés abbahagyását követően a vizsmodegibbel összefüggő, a nőstény ivarszervekre gyakorolt hatást figyeltek meg, köztük a beágyazódás csökkenését, a beágyazódás előtti vetelés százalékos arányának emelkedését, valamint az életképes embrióval rendelkező anyaállatok számának csökkenését. A 16 hetes gyógyulási fázist követően nem tapasztaltak hasonló hatásokat.

Nem észleltek ezzel összefüggő kórszövettani eltéréseket. Nőstény patkányoknál az expozíció 100 mg/ttkg-os dózis mellett megfelel a javasolt humán adagolás során a dinamikus egyensúlyi állapotban mért 24 órás AUC-érték 1,2-szeresének. Ezen kívül a viszmodegibbel végzett 26 hetes, általános toxicitási vizsgálat során a sárgatestek számának csökkenése volt tapasztalható 100 mg/ttkg/nap dózis mellett; és ez a hatás a 8 hetes gyógyulási periódus végére nem volt reverzibilis.

Teratogenitás

Egy, az embrio-foetalis fejlődést tanulmányozó vizsgálatban, melynek során vemhes patkányoknak adtak naponta viszmodegibet az organogenezis ideje alatt, a viszmodegib átjutott a placentán, és a magzatra nézve súlyosan toxikusnak bizonyult. Malformációkat, többek között kraniofaciális anomáliákat, nyitott perineumot, hiányzó és/vagy összenőtt ujjakat figyeltek meg a patkányok magzataiban olyan dózis alkalmazása mellett, amely a betegek jellemző dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója 20%-ának felel meg. Ennél magasabb dózisok esetén 100%-os embriofetális mortalitást tapasztaltak.

Postnatalis fejlődés

Kifejezetten a viszmodegib postnatalis fejlődést befolyásoló hatásának megítélését célzó vizsgálatot nem végeztek. Patkány toxicitási vizsgálatok során azonban a növekedésben lévő fogak irreverzibilis defektusait és a combcsont növekedési porcának korai záródását figyelték meg klinikailag releváns expozíció mellett, ami a postnatalis fejlődésre nézve kockázatot jelent.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Nátrium-lauril-szulfát
Povidon (K29/32)
A típusú karboximeti-keményítő-nátrium
Talkum
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Fekete vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)
Zselatin

Jelölőfesték

Sellak bevonat
Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekbiztos zárókupakkal ellátott HDPE tartály, amely 28 kemény kapszulát tartalmaz. A tartály zárókupakjának anyaga polipropilén. A zárókupak bélése alumínium fóliával bevont viaszos cellulóz lap. Minden csomagolás egy tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A kezelés végén a betegnek bármilyen fel nem használt gyógyszert azonnal meg kell semmisítenie a vonatkozó helyi előírásoknak megfelelően (pl: a kapszulák gyógyszerészhez vagy a kezelőorvoshoz történő visszavitelével).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/848/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. július 12.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 01.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a készítmény forgalomba hozatala előtt megállapodik a nemzeti hatósággal a következőkről:

- A DHPC levél nemzeti vonatkozású része
- Az információ gyűjtés módja az Erivedge alkalmazásáról és a terhességre vonatkozó farmakovigilanciái programnak való megfeleléséről valamint annak hatásosságáról
- Az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek szóló tájékoztató tartalma és formai kivitelezése

A forgalomba hozatali engedély tulajdonosa a termék bevezetésekor kiküld egy DHPC levelet, amely a következőket kell, hogy tartalmazza:

- A Rapporteur által meghatározott egységes rész
- A nemzeti hatósággal megállapodott országspecifikus követelmények a következőkre vonatkozóan:
 - A termék disztribúciója
 - Intézkedések, amelyek biztosítják, hogy minden szükséges tevékenység kivitelezésre került az Erivedge felírását és kiadását megelőzően

A forgalomba hozatali engedély jogosultja folyamatosan biztosítja, hogy minden orvos számára, aki várhatóan Erivedge-t rendel a következőket eljuttatja:

Alkalmazási előírás

Emlékeztető kártya orvosok részére

Oktatóanyag betegek részére, azaz a tájékoztató füzet

Útmutató a betegek tájékoztatásához

Az emlékeztető kártya orvosok részére a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Az egészségügyi szakember kötelezettségei az Erivedge felírásával összefüggésben
 - Részletes tájékoztatást és tanácsadást kell adni a betegeknek
 - Meg kell bizonyosodni arról, hogy a betegek képesek az Erivedge biztonságos használatával kapcsolatos követelmények betartására
 - A betegeket el kell látni a betegek számára készült oktatóanyaggal
- Tájékoztatás fogamzóképes nőknek
 - Havonta el kell végezni a terhességi tesztet, még akkor is ha a betegnek elmaradt a menstruációs vérzése
 - Alkalmazni kell a megfelelő fogamzásgátlási intézkedéseket a kezelés alatt és az Erivedge-kezelés befejezése után 24 hónapig
 - Nem szabad szoptatni a kezelés alatt és az Erivedge-kezelés után 24 hónapig
- Tájékoztatás férfiaknak
 - Óvszert kell használni női partnerrel való szexuális kapcsolat létesítésekor a kezelés alatt és az Erivedge-kezelés befejezése után 2 hónapig.
 - Nem szabad spermát adományozni a kezelés alatt valamint az utolsó adag bevitelét követő 2 hónapig
- A betegekkel közölni kell, hogy a terhesség gyanúját nőbeteg esetén vagy férfibeteg női partnere esetén azonnal jelenteni kell a kezelőorvosnak
 - Az orvosnak értékelnie kell a terhesség státuszát, tisztázni a beteggel a teratogenitás kockázatát és továbbítani a beteget tanácsadásra szakorvos felé
 - Az orvosnak jelenteni kell az igazolt terhességeket a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé
- Emlékeztetni kell a betegeket, hogy hozzák vissza a fel nem használt kapszulákat a kezelés végén (a megsemmisítés a helyi előírásoktól függ)
- Emlékeztetni kell a betegeket, hogy nem szabad vért adniuk a kezelés időtartama alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban

Útmutató a betegek tájékoztatásához

- Az útmutatót használhatják segítségként az orvosok ahhoz, hogy tájékoztassák és oktassák a betegeket az Erivedge teratogén kockázatairól.

Az Erivedge oktatóanyag, azaz a tájékoztató füzet betegek részére a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza

- Tájékoztatás az Erivedge-dzsel összefüggésbe hozható teratogén kockázatokról és a magzati expozíció elkerülésének szükségességéről
- Figyelmeztetés a megfelelő fogamzásgátlás szükségességéről és a megfelelő fogamzásgátlási módszer meghatározása
- Az Erivedge rendelkezésére vonatkozó nemzeti vagy egyéb hatályos specifikus előírások
- Az Erivedge-t nem szabad más személy részére átadni
- Tájékoztatás a feleslegessé vált gyógyszerek megsemmisítéséről
- Figyelmeztetés, hogy az Erivedge kapszulák gyermekek elől elzárva tartandók,
- A betegeknek nem szabad vért adniuk az Erivedge-kezelés alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban
- A betegeknek nem szabad szoptatniuk az Erivedge-kezelés alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban
- A betegeknek jelezniük kell minden nemkívánatos eseményt az egészségügyi szakembereknek
- Tájékoztatás fogamzóképes nőknek
 - A Terhességmegelőző Program leírása
 - Figyelmeztetés a megfelelő fogamzásgátlási módszer alkalmazásának szükségességére a kezelés időtartama alatt és befejezése után 24 hónapon keresztül
 - A kezelés elkezdését megelőzően legfeljebb 7 napon belül és a kezelés időtartama alatt havonta, egészségügyi szakember által elvégzett terhességi teszt elvégzése
 - Figyelmeztetés, hogy terhesség gyanúja esetén az Erivedge-kezelést azonnal abba kell hagyni
 - Figyelmeztetés, hogy a betegeknek azonnal jeleznie kell a kezelést végző egészségügyi szakembernek, amennyiben terhesség gyanúja merül fel
- Tájékoztatás férfiaknak
 - Figyelmeztetés, hogy óvszert kell használnia az Erivedge-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 2 hónapban, amennyiben terhes vagy fogamzóképes nővel szexuális kapcsolatot létesít (még abban az esetben is, ha a férfibeteg előzetesen vasectomián esett át)
 - A partner terhessége esetén azonnal tájékoztatni kell a kezelést végző egészségügyi szakembert
 - A kezelés időtartama alatt valamint az utolsó adag bevitelét követő 2 hónapig nem szabad spermát adományoznia

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erivedge 150 mg kemény kapszula
viszmodegib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg viszmodegibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát ne törje össze, ne nyissa ki és ne rágja szét
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Súlyos veleszületett rendellenességek kockázata
Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt
Az Erivedge Terhességmegelőző Programban foglaltakat be kell tartani

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt kapszulákat vissza kell vinni a kezelés végén

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/848/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

erivedge

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erivedge 150 mg kemény kapszula
viszmodegib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg viszmodegibet tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

A kapszulát ne törje össze, ne nyissa ki és ne rágja szét
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Súlyos veleszületett rendellenességek kockázata
Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt
Az Erivedge Terhességmegelőző Programban foglaltakat be kell tartani

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt kapszulákat vissza kell vinni a kezelés végén

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/848/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Erivedge 150 mg kemény kapszula viszmodegib

Az Erivedge alkalmazása súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat, és még megszületése előtt vagy születése után rövid időn belül a gyermek halálához vezethet. Tilos teherbe esnie, amíg ezt a gyógyszert szedi! Be kell tartania a betegtájékoztatóban leírt, fogamzásgátlásra vonatkozó előírásokat!

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Erivedge, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Erivedge szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Erivedge-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Erivedge-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Erivedge, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Erivedge?

Az Erivedge egy daganatellenes gyógyszer, mely hatóanyagként viszmodegibet tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Erivedge?

Az Erivedge-t olyan felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik a bőrrák egyik fajtájában, az úgynevezett előrehaladott bazálsejtes karcinómában szenvednek. Abban az esetben alkalmazható, ha a daganatos betegség:

- a test más részeire is áttért (úgynevezett „metasztatikus” bazálsejtes karcinóma),
- áttért a környező területekre (úgynevezett „helyileg előrehaladott” bazálsejtes karcinóma) és kezelőorvosa úgy dönt, hogy műtéttel vagy besugárzással történő kezelés nem megfelelő.

Hogyan hat az Erivedge?

A bazálsejtes karcinóma akkor alakul ki, ha a normál bőrsejtek DNS-e károsodik, és a test nem képes a károsodást kijavítani. A károsodás miatt megváltozhat bizonyos fehérjék működése ezekben a sejtekben, a károsodott sejtek rákos sejtekké alakulnak át, elkezdnek növekedni és osztódni. Az Erivedge egy olyan daganatellenes gyógyszer, amely a bazálsejtes karcinómában szerepet játszó egyik kulcsfontosságú fehérjét fékezi meg. Lelassíthatja vagy megállíthatja a ráksejtek növekedését, vagy el is pusztíthatja őket. Ennek eredményeképpen a bőrrák zsugorodhat.

2. Tudnivalók az Erivedge szedése előtt

Olvassa el a speciális tájékoztatást, amelyet kezelőorvosa ad át Önnek, különösen az Erivedge magzati hatásaira vonatkozó részeket.

Olvassa el gondosan a kezelőorvosa által átadott, betegek részére készült tájékoztató füzetet, és kövesse a bennük foglalt utasításokat.

Ne szedje az Erivedge-t:

- ha **allergiás** a viszmodegibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha **terhes**, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy ha a kezelés időtartama alatt vagy az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban terhességet tervez. Ez azért fontos, mert az Erivedge károsíthatja magzatát vagy a magzat halálát okozhatja.
- ha **szoptat** vagy ha a kezelés időtartama alatt vagy az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során szoptatni készül. Ennek oka, hogy nem ismert, hogy az Erivedge bejut-e az anyatejbe és okoz-e károsodást az Ön gyermekében.
- ha teherbe eshet, de képtelen vagy nem hajlandó betartani az **Erivedge Terhességmegelőző Programban** felsorolt, a terhesség megelőzését szolgáló szükséges előírásokat.
- ha közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) is alkalmaz – növényi gyógyszer, amelyet depresszió kezelésére használnak (lásd „Egyéb gyógyszerek és az Erivedge” részt).

Fenti esetekre vonatkozó további információ a „Terhesség”, „Szoptatás” és „Termékenység” valamint a „Fogamzásgátlás – férfiaknak és nőknek” címszavak alatt található.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Ha bizonytalan, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdi szedni az Erivedge-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Erivedge szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az ebben a részben leírtakkal kapcsolatban kérdése merül fel:

- Nem szabad vért adnia a kezelés teljes időtartama alatt, továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap során.
- Ha Ön férfi, nem szabad spermát adományoznia a kezelés ideje alatt valamint az Erivedge utolsó adagjának bevitelét követő további 2 hónapig.
- Súlyos bőrreakciókat jelentettek az Erivedge-kezeléssel összefüggésben. Hagyja abba az Erivedge szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli.
- Soha ne adja át a készítményt másnak. A kezelés végén vissza kell vinnie a fel nem használt kapszulákat. Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy hová vigye vissza a kapszulákat.

Gyermekek és serdülők

Az Erivedge nem javasolt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára. Ennek oka, hogy ebben a korcsoportban nem ismert a gyógyszer biztonságossága, illetve hatásossága. Az Erivedge a csontok fejlődésének leállítását és korai pubertás kialakulását (lányoknál 8 éves kor alatt, fiúknál 9 éves kor alatt) okozhatja. Ez akár az Erivedge-kezelés befejezését követően is előfordulhat. Ezzel a gyógyszerrel folytatott állatkísérletekben a növekedésben lévő fogak és csontok rendellenességeit észlelték.

Egyéb gyógyszerek és az Erivedge

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ide tartoznak a vény nélkül kapható orvosságok, a vitaminok és a növényi gyógyszerek is.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja az Erivedge működését, vagy valószínűbbé teheti, hogy Önnél mellékhatások jelenjenek meg. Az Erivedge is hatással lehet néhány más gyógyszer működésére. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- rifampicin – baktérium okozta fertőzések esetén alkalmazzák,
- karbamazepin, fenitoin – epilepszia esetén alkalmazzák,
- ezetimib és sztatínok, mint pl. atorvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin, szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák,
- boszentán, glibenklamid, repaglinid, valzartán,
- topotekán – bizonyos típusú daganatos betegség esetén alkalmazzák,
- szulfaszalazin – bizonyos gyulladásos betegségekben alkalmazzák, és különösen,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – növényi gyógyszer, depresszió esetén alkalmazzák, mert nem szabad az Erivedge-vel egyidejűleg alkalmazni.

Terhesség

Ne szedje az Erivedge-t, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet vagy a kezelés időtartama alatt illetve az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban terhességet tervez.

A kezelést abba kell hagynia, és azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha: havi vérzése kimaradt vagy lehet, hogy kimaradt, ha menstruációs vérzése eltér a megszokottól vagy ha úgy gondolja, hogy terhes. Ha az Erivedge-kezelés alatt teherbe esik, azonnal abba kell hagynia a kezelést, és értesítenie kell kezelőorvosát.

Az Erivedge súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat. Az Erivedge alkalmazása a magzat halálához is vezethet, még megszületése előtt. Kezelőorvosa speciális tájékoztatást ad Önnek (Erivedge Terhességmegelőző Program), amely információt tartalmaz különösen az Erivedge magzati hatásaira vonatkozóan.

Szoptatás

Ne szoptasson a kezelés időtartama alatt és az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónap folyamán. Nem ismert, hogy az Erivedge bejut-e az anyatejbe, és okoz-e károsodást az Ön gyermekében.

Termékenység

Az Erivedge befolyásolhatja a női fogamzóképeséget. Erivedge-kezelés mellett néhány nőbetegnek elmaradtak a havivérzései. Ha ez Önnél történik meg, nem tudni, hogy havi vérzése vissza fog-e térni. Beszéljen kezelőorvosával, ha a jövőben gyermeket szeretne.

Fogamzásgátlás – férfiaknak és nőknek

Erivedge-kezelés alatt álló nők számára

A kezelés megkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát, hogy fennáll-e Önnél a teherbeesés lehetősége. Még abban az esetben is, ha Önnél már megszűntek havi vérzései, alapvető fontosságú tisztázni kezelőorvosával, hogy Önnél fennáll-e a teherbeesés bármilyen kockázata.

Ha Ön teherbe eshet:

- óvintézkedéseket kell megtennie annak érdekében, hogy az Erivedge szedése alatt ne essen teherbe,
- 2 fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, a két különböző típusú fogamzásgátló módszerből egyet-egyed – egy nagy hatékonyságú módszert és egy mechanikus, ún. barrier módszert (példákat lásd alább),
- a fogamzásgátlást az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapig folytatnia kell – mivel az Erivedge az utolsó gyógyszeradag után még akár 24 hónapig is jelen lehet szervezetében.

Ajánlott fogamzásgátló módszerek: Beszélje meg kezelőorvosával, hogy melyik két módszer a legmegfelelőbb az Ön számára.

Alkalmazzon egy nagy hatékonyságú módszert, mint pl.:

- fogamzásgátló depó injekció,
- méhen belüli fogamzásgátló eszköz („spirál” vagy IUD),
- művi meddővé tétel.

Egy mechanikus, ún. barrier módszert is szükséges alkalmaznia, mint pl.:

- óvszer (lehetőség szerint a hímivarsejteket elpusztító anyaggal bevont óvszer),
- méhnyaksapka (lehetőség szerint a hímivarsejteket elpusztító anyaggal együtt alkalmazva).

Kezelőorvosa biztosítani fogja, hogy Önnél elvégezzék a terhességi tesztet:

- a kezelés elkezdését megelőzően legfeljebb 7 napon belül – biztosítandó, hogy Ön eleve nem terhes,
- a kezelés alatt havonta.

Azonnal tudassa kezelőorvosával, ha kezelés alatt illetve az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 24 hónapban:

- úgy gondolja, hogy az alkalmazott fogamzásgátló módszer bármilyen okból kifolyólag nem működött,
- havi vérzése elmarad,
- befejezi a fogamzásgátló módszerek használatát,
- változtatnia kell a fogamzásgátló módszeren.

Erivedge-kezelés alatt álló férfiak számára

Az Erivedge bejuthat az ondóba. Mindig használjon óvszert (lehetőség szerint a hímivarsejteket elpusztító anyaggal bevont óvszert), valahányszor növel szexuális kapcsolatot létesít, még abban az esetben is, ha előzetesen már elköötték vagy elválták ondóvezetékét (vazektomia). A kezelés alatt mindvégig, továbbá az utolsó gyógyszeradag bevitelét követő 2 hónap során használja az óvszert.

Nem szabad spermát adományoznia a kezelés ideje alatt valamint az Erivedge utolsó adagjának bevitelét követő további 2 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Erivedge valószínűleg nem befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Bizonytalanság esetén beszéljen kezelőorvosával.

Az Erivedge laktózt és nátriumot tartalmaz

Az Erivedge kapszula a cukrok egy fajtáját, úgynevezett laktózt tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Erivedge-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A gyógyszer szedése

A készítmény ajánlott adagja naponta egy kapszula.

- A kapszulát egészben, egy pohár vízzel nyelje le.
- Ne törje össze, ne nyissa ki és ne rágja szét a kapszulát, hogy elkerülje a kapszula tartalmával való a véletlen érintkezést.
- Az Erivedge-t étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is beveheti.

Ha az előírtnál több Erivedge-t vett be

Ha az előírtnál több Erivedge-t vett be, beszéljen kezelőorvosával.

Ha elfelejtette bevenni az Erivedge-t

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlásaként, hanem folytassa a következő esedékes adaggal.

Ha idő előtt abbahagyja az Erivedge szedését

Ne hagyja abba az Erivedge szedését anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával, mivel ez ronthatja kezelésének hatékonyságát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így az Erivedge is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Erivedge alkalmazása súlyos veleszületett rendellenességeket okozhat és még megszületése előtt vagy születése után rövid időn belül a gyermek halálához vezethet. Tilos teherbe esnie amíg ezt a gyógyszert szedi (lásd a 2. pont „Ne szedje az Erivedge-t” valamint a „Terhesség”, „Szoptatás” és „Termékenység” bekezdéseit)!

A további mellékhatások súlyosság és gyakoriság szerinti sorrendben kerülnek felsorolásra.

Ha bármelyik mellékhatás súlyossá válik, keresse fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Nagyon gyakori (10 beteg közül legalább 1 betegnél jelentkezhet):

- havi vérzés elmaradása fogamzóképes nőknél,
- étvágytalanság és testtömeg-csökkenés,
- fáradtságérzés,
- izomgörcs,
- hasmenés,
- hajhullás (kopaszság),
- bőrkiütés,
- ízérzés megváltozása vagy az ízérzés teljes elvesztése,
- székrekedés,
- hányás vagy olyan érzés, hogy hánynia kell (hányinger),
- gyomorbántalmak vagy emésztési zavar,
- ízületi fájdalom,
- fájdalom (általános) vagy kar-, lábfájdalom,
- viszketés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél jelentkezhet):

- mellkasi, hát- vagy deréktáji fájdalom,
- energiahiány vagy gyengeség (aszténia),
- a test víztartalmának csökkenése (dehidráció),
- izom-, ín-, szalag- vagy csontfájdalom,
- gyomorfájdalom,
- ízérzés elvesztése,
- hajnövekedési rendellenesség,
- szempillák kihullása (madarózis),
- változások a vérvizsgálatok eredményeiben, mint a májértékek növekedése vagy emelkedett kreatin-foszfokináz (egy, főként az izmokból származó fehérje).

Gyakorisága nem ismert:

- a csontok fejlődése leáll (növekedési zóna korai záródása),
- korai pubertás,
- májkárosodás,
- súlyos bőrreakciók:
 - vöröses, céltábla-szerű foltok vagy törzsön megjelenő kör alakú foltok gyakran hólyagokkal a közepén, bőrhámlás, a száj, a torok, az orr, a nemi szervek és a szem elfekélyesedése. A bőrreakciókat gyakran láz és influenzaszerű tünetek előzik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
 - kiterjedt kiütés, láz és megnagyobbodott nyirokcsomók (eozinofliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) vagy gyógyszer túlérzékenységi szindróma),
 - vörös, pikkelyes kiterjedt kiütés bőr alatti duzzanattal és a kezelés kezdetén lázzal kísért hólyagok (akut generalizált exantémás pusztulózis).

Mellékhatások jelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Erivedge-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.
- A kezelés végén minden fel nem használt kapszulát vissza kell vinnie. Ezek az intézkedések megelőzhetik a tévedésből történő használatot és elősegítik a környezet védelmét. Beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, hogy hová vigye vissza a kapszulákat.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Erivedge

- A készítmény hatóanyaga a viszmodegib. Egy kemény kapszula 150 mg viszmodegibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők a következők:
 - Kapszulatöltet: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, nátrium-lauril-szulfát, povidon (K29/32), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, talkum és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az Erivedge laktózt és nátriumot tartalmaz”).
 - Kapszulahéj: vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és zselatin.
 - Jelölőfesték: sellak bevonat és fekete vas-oxid (E172).

Milyen az Erivedge külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A kapszulák alsó része rózsaszínű, átlátszatlan, „150 mg” felirattal, felső része szürke, fekete „VISMO” felirattal (ehető tinta). Gyermekbiztos zárókupakkal ellátott, 28 db kapszulát tartalmazó tartályban kapható. Minden csomagolás egy tartályt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján:
<http://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvéen elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az Erivedge Terhességmegelőző Program részeként minden betegnek meg kell kapnia a Tájékoztató füzetet.

További információért olvassa el ezt a dokumentumot.