I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erivedge 150 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg vismodegiibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine:
Üks kõvakapsel sisaldab 71,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Roosale läbipaistmatule kapsli kehale on märgitud „150 mg“ ja hallile läbipaistmatule kaanele on musta tindiga märgitud „VISMO“. Kapsel (mõõtmetega 19,0 x 6,6 mm)vastab ’suurusele 1’.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erivedge on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on:
- sümptomaatiline metastaatiline basaalrakk-kartsinoom
- lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoom, mille puhul on kirurgiline ravi või kiiritusravi sobimatu (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erivedge’t tohib määrata ja ravi peab toimuma ainult vastava haiguse ravikogemusega spetsialisti järelevalve all.

Annustamine
Soovitatav annus on üks 150 mg kapsel üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annused
Kui annus jääb manustamata, tuleb patsiente juhendada, et nad jätaksid unustatud annuse võtmata ning võtaksid järgmise annuse selleks ettenähtud ajal.

Ravi kestus
Kliinilistes uuringutes jätkati ravi Erivedge’ga kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Lubatud olid kuni 4-nädalased ravi katkestused individuaalsest taluvusest lähtuvalt.

Regulaarselt tuleb hinnata ravi jätkamisest saadavat kasu; optimaalne ravi kestus on iga patsiendi puhul erinev.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Kokku 138 patsiendist, kes said Erivedge't kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi raviks neljas kliinilises uuringus, ligikaudu 40 % olid 65-aastased ja vanemad ning nende ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud ohutuse ja efektiivsuse üldisi erinevusi.

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustuse korral ei ole oodata mõju vismodegiibi eliminatsioonile ning annuse kohandamine ei ole vajalik. Raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmeid on väga piiratud hulgal. Raske neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik NCI-ODWG (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, Riikliku Vähiinstituudi organfunktsiooni häirete töörühma) maksakahjustuse kriteeriumide alusel määratletud kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel:

- kerge: üldbilirubiin (*total bilirubin*, TB) ≤ normivahemiku ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN), aspartaat aminotransferaas (ASAT) > ULN või ULN < TB ≤ 1,5 x ULN, igasugune ASAT
- mõõdukas: 1,5 x ULN < TB < 3 x ULN, igasugune ASAT
- raske: 3 x ULN < TB < 10 x ULN, igasugune ASAT

(vt lõik 5.2)

Lapsed

Erivedge ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Ohutuskaalutlustel (vt lõigud 4.4 ja 5.3) ei tohi seda ravimit kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Manustamisviis

Erivedge on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega, koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Kapsleid ei tohi avada, vältimaks patsientide ja tervishoiutöötajate tahtmatut kokkupuudet ravimiga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Rasedus või imetamine (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Rasestuda võivad naised, kes ei järgi Erivedge raseduse vältimise programmi (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Embrüo-loote surm või rasked väärarengud

Rasedale manustatuna võib Erivedge põhjustada embrüo-loote surma või raskeid väärarenguid (vt lõik 4.6). *Hedgehogi* raja inhibiitorid (vt lõik 5.1) nagu vismodegiib on paljudel loomaliikidel olnud embrüotoksilised ja/või teratogeensed ning võivad põhjustada raskeid väärarenguid, kaasa arvatud näokolju arenguhäireid, neuraaltoru sulgumise defekte ja jäsemete väärarenguid (vt lõik 5.3). Erivedge't ei tohi kasutada raseduse ajal.

Rasestuda võiva naise kriteeriumid

Erivedge raseduse vältimise programmis määratletakse rasestuda võivat naist kui:

- seksuaalselt küpset naist,
    - kellel on menstruatsioonid esinenud mis tahes ajal eelneva 12 järjestikuse kuu jooksul,
    - kellele ei ole tehtud hüsterektoomiat või kahepoolset ooforektoomiat või kellel ei esine meditsiiniliselt kinnitatud püsivat enneaegset munasarjade puudulikkust,

- kellel ei ole XY-genotüüpi, Turneri sündroomi või emaka ageneesi,
- kellel tekib amenorröa vähiravi, sh Erivedge-ravi järgselt.

Nõustamine

Rasestuda võivale naisele

Erivedge on vastunäidustatud rasestuda võival naisel, kes ei järgi Erivedge raseduse vältimise programmi.

Rasestuda võiv naine peab mõistma, et:

- Erivedge-raviga kaasneb teratogeense toime oht veel sündimata lapsele,
- ta ei tohi kasutada Erivedge't, kui ta on rase või kavatseb rasestuda,
- 7 päeva jooksul enne Erivedge-ravi alustamist tervishoiutöötaja poolt tehtud rasedustest peab andma negatiivse vastuse,
- ravi jooksul kord kuus tehtav rasedustest peab andma negatiivse vastuse, isegi kui on tekkinud amenorröa,
- ta ei tohi rasestuda Erivedge kasutamise ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist,
- ta peab olema võimeline järgima efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid,
- ta peab Erivedge võtmise ajal kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit (vt lõik „Kontratseptsioon" allpool ja lõik 4.6), välja arvatud juhul, kui ta loobub täielikult seksuaalelust (abstinents),
- ta peab oma tervishoiutöötajat teavitama sellest, kui ravi ajal või 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist leiab aset midagi järgnevalt loetletust:
  - kui ta rasestub või arvab mis tahes põhjusel, et võib olla rase,
  - kui oodatav menstruatsioon jääb vahele,
  - kui ta lõpetab kontratseptsiooni kasutamise, välja arvatud juhul, kui ta loobub täielikult seksuaalelust (abstinents),
  - kui tal on vaja ravi ajal muuta rasestumisvastaseid meetodeid,
- ta ei tohi rinnaga toita Erivedge-ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist.

Meestele

Vismodegiibi leidub spermas. Vältimaks loote võimalikku kokkupuudet ravimiga raseduse ajal, peab meespatsient mõistma, et:

- Erivedge kasutamisega kaasneb teratogeense toime oht veel sündimata lapsele, kui ta on kaitsmata seksuaalvahekorras raseda naisega,
- ta peab alati kasutama soovitatud rasestumisvastast kaitset (vt lõik „Kontratseptsioon" allpool ja lõik 4.6),
- ta teavitab oma tervishoiutöötajat sellest, kui tema naispartner rasestub ajal, mil ta saab ravi Erivedge'ga või 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Tervishoiutöötajatele

Tervishoiutöötajad peavad patsiente teavitama, et nad saaksid aru ja nõustuksid Erivedge raseduse vältimise programmi kõikide tingimustega.

Kontratseptsioon

Rasestuda võivad naised

Naissoost patsiendid peavad Erivedge-ravi ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit, sealhulgas ühte väga efektiivset meetodit ja barjäärimeetodit (vt lõik 4.6).

Mehed

Meessoost patsiendid peavad Erivedge-ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama alati kondoomi (võimalusel koos spermitsiidiga), isegi pärast vasektoomiat, kui on seksuaalvahekorras naispartneriga (vt lõik 4.6).

Rasedustestid
Rasestuda võivale naisele tuleb tervishoiutöötaja poolt tehtav meditsiiniliselt kontrollitud rasedustest teha 7 päeva jooksul enne ravi alustamist ja ravi ajal kord kuus. Rasedustesti minimaalne tundlikkus peab olema 25 mIU/ml vastavalt kohalikule kättesaadavusele. Patsiendid, kellel esineb Erivedge-ravi ajal amenorröa, peavad ravi käigus jätkama igakuiste rasedustestide tegemist.

Ravimi rasestuda võivale naisele väljakirjutamise ja väljastamise piirangud
Erivedge esmane väljakirjutamine ja väljastamine peab toimuma maksimaalselt 7 päeva jooksul pärast rasedustesti negatiivse tulemuse saamist (rasedustesti tegemise päev = 1. päev). Erivedge't tohib korraga välja kirjutada 28 ravipäevaks ning ravi jätkamiseks tuleb välja kirjutada uus retsept.

Teavitusmaterjal
Aitamaks tervishoiutöötajatel ja patsientidel vältida embrüo ja loote kokkupuudet Erivedge'ga, koostab müügiloa hoidja teavitusmaterjalid (Erivedge raseduse vältimise programm), et vähendada ravimi kasutamisega seotud võimalikke riske.

Toime postnataalsele arengule
Erivedge't saanud patsientidel on kirjeldatud epifüüside enneaegset sulgumist. Ravimi pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu võib see tekkida või jätkuda pärast ravimi kasutamise lõpetamist. Loomaliikidel on vismodegiib põhjustanud raskeid pöördumatuid muutusi kasvavates hammastes (odontoblastide degeneratsioon/nekroos, vedelikuga täidetud tsüstide moodustumine hambasäsis, juurekanali luustumine ja verejooks) ning epifüüsi kasvuplaadi sulgumist. Need leiud näitavad võimalikku lühikese kasvu ja hammaste väärarengute tekke riski imikutel ja lastel (vt lõik 5.3).

Doonorina vere loovutamine
Patsiendid ei tohi doonorina verd anda Erivedge-ravi ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Doonorina sperma loovutamine
Meespatsiendid ei tohi doonorina spermat loovutada Erivedge-ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist.

Koostoimed
Vältida tuleb samaaegset ravi tugevate CYP indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin või fenütoiin), sest ei saa välistada vismodegiibi plasmakontsentratsiooni languse ja toime vähenemise riski (vt ka lõik 4.5).

Naha lamerakk-kartsinoom
Kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga patsientidel on suurem risk naha lamerakk-kartsinoomi tekkeks. Naha lamerakk-kartsinoomi juhtudest on teatatud Erivedge't saanud kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga patsientidel. Pole kindlaks tehtud, kas naha lamerakk-kartsinoom on seotud Erivedge-raviga. Seetõttu tuleb kõiki Erivedge't saavaid patsiente rutiinselt jälgida ning vajadusel rakendada naha lamerakk-kartsinoomi standardravi.

Täiendavad ettevaatusabinõud
Patsiente tuleb juhendada, et nad ei annaks seda ravimit kunagi ühelegi teisele inimesele. Kõik ravi lõpus alles jäänud kapslid tuleb otsekohe hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (nt võimalusel peab patsient tagastama kapslid oma apteekrile või arstile).

Abiained
Erivedge kapslid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta, st on praktiliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatavate ravimite toime vismodegiibile

Vismodegiibi ja pH-taset tõstvate ainete vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid oodata. Kliinilisest uuringust saadud tulemused näitasid seondumata vismodegiibi kontsentratsiooni 33% vähenemist pärast 7-päevast samaaegset ravi 20 mg rabeprasooliga (prootonpumba inhibiitor), mida manustati 2 tundi enne igakordset vismodegiibi manustamist. See koostoime ei tohiks olla kliiniliselt oluline.

Vismodegiibi ja CYP450 inhibiitorite vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid oodata. Kliinilisest uuringust saadud tulemused näitasid seondumata vismodegiibi kontsentratsiooni 57% suurenemist 7. päeval pärast samaaegset ravi 400 mg flukonasooliga (mõõdukas CYP2C9 inhibiitor) ööpäevas, kuid see koostoime ei tohiks olla kliiniliselt oluline. Itrakonasool (tugev CYP3A4 inhibiitor) 200 mg ööpäevas ei mõjutanud vismodegiibi AUC0-24h väärtusi pärast 7-päevast samaaegset ravi tervetel vabatahtlikel.

Vismodegiibi ja P-gp inhibiitorite vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid oodata. Kliinilisest uuringust saadud tulemused näitasid kliiniliselt olulise farmakokineetilise koostoime puudumist vismodegiibi ja itrakonasooli (tugev P-glükoproteiini inhibiitor) vahel tervetel vabatahtlikel.

Vismodegiibi manustamisel koos CYP indutseerijatega (rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin, liht-naistepuna) võib väheneda vismodegiibi ekspositsioon (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Vismodegiibi toime samaaegselt kasutatavatele ravimitele

Hormonaalsed kontratseptiivid
Vähihaigetel läbi viidud ravimite koostoimeuuringud näitasid, et koos vismodegiibiga manustamisel ei muutunud etinüülöstradiooli ja noretindrooni süsteemne kontsentratsioon . Kuid koostoimeuuring kestis vaid 7 päeva ning ei saa välistada, et vismodegiib on pikemaajalise ravi korral hormonaalseid kontratseptiive metaboliseerivate ensüümide indutseerija. Induktsioon võib viia hormonaalsete kontratseptiivide süsteemse kontsentratsiooni ja seeläbi rasestumisvastase toime vähenemiseni.

Toime spetsiifilistele ensüümidele ja transporteritele
In vitro uuringud näitavad, et vismodegiib võib toimida rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitorina. *In vivo* koostoimete kohta andmed puuduvad. Ei ole välistatud, et vismodegiib võib põhjustada selle valgu poolt transporditavate ravimite (nt rosuvastatiin, topotekaan ja sulfasalasiin) kontsentratsiooni suurenemist. Samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik ning vajadusel tuleb korrigeerida annust.

Vismodegiibi ja CYP450 substraatide vahel ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid oodata. *In vitro* oli CYP2C8 vismodegiibi inhibeerimise suhtes kõige tundlikum CYP isovorm. Kuid vähihaigetel läbi viidud ravimite koostoimeuuringu tulemused näitasid, et koos vismodegiibiga manustamisel ei muutunud rosiglitasooni (CYP2C8 substraat) süsteemne kontsentratsioon. Seega võib välistada CYP ensüümide inhibeerimise vismodegiibi poolt *in vivo*.

In vitro on vismodegiib OATP1B1 inhibiitor. Ei saa välistada, et vismodegiib võib põhjustada OATP1B1 substraatide, nt bosentaani, esetimiibi, glibenklamiidi, repagliniidi, valsartaani ja statiinide ekspositsiooni suurenemist. Eriti ettevaatlik peab olema vismodegiibi manustamisel koos ükskõik millise statiiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised
Vismodegiibiga seotud embrüo-loote surma või raskete väärarengute riski tõttu ei tohi Erivedge-ravi saavad naised olla rasedad ega rasestuda ravi ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Erivedge on vastunäidustatud rasestuda võivatel naistel, kes ei järgi Erivedge raseduse vältimise programmi.

Rasestumise või menstruatsiooni vahelejäämise korral
Kui patsient rasestub, tal jääb menstruatsioon vahele või ta kahtlustab mis tahes põhjusel, et võib olla rase, tuleb sellest otsekohe teavitada raviarsti.
Menstruatsioonide püsiva puudumise korral Erivedge-ravi ajal tuleb eeldada rasedust kuni vastava meditsiinilise hindamise ja kinnituse saamiseni.

Kontratseptsioon meestel ja naistel
Rasestuda võivad naised
Rasestuda võiv naine peab olema võimeline järgima efektiivseid rasestumisvastaseid meetmeid. Ta peab Erivedge-ravi ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama kahte soovitatud rasestumisvastast meetodit, sealhulgas ühte väga efektiivset meetodit ja barjäärimeetodit. Rasestuda võivad naised, kellel on menstruatsioonid ebakorrapärased või lõppenud, peavad järgima kõiki efektiivse kontratseptsiooniga seotud nõuandeid.

Mehed
Vismodegiibi leidub spermas. Vältimaks loote võimalikku kokkupuudet ravimiga raseduse ajal, peavad meessoost patsiendid Erivedge-ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama alati kondoomi (võimalusel koos spermitsiidiga), isegi pärast vasektoomiat, kui on seksuaalvahekorras naispartneriga.

Järgnevalt on loetletud soovitatud väga efektiivsed rasestumisvastased meetodid:
- hormonaalne depoopreparaat,
- munajuhade ligeerimine,
- vasektoomia,
- emakasisene vahend.

Järgnevalt on loetletud soovitatud barjäärimeetodid:
- mehe kondoom (võimalusel koos spermitsiidiga),
- diafragma (võimalusel koos spermitsiidiga).

Rasedus
Rasedale manustatuna võib Erivedge põhjustada embrüo-loote surma või raskeid väärarenguid (vt lõik 4.4). *Hedgehogi* raja inhibiitorid (vt lõik 5.1) nagu vismodegiib on paljudel loomaliikidel olnud embrüotoksilised ja/või teratogeensed ning võivad põhjustada raskeid väärarenguid, kaasa arvatud näokolju arenguhäireid, neuraaltoru sulgumise defekte ja jäsemete väärarenguid (vt lõik 5.3). Kui Erivedge-ravi saav naine rasestub, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Imetamine
Vismodegiibi rinnapiima eritumise ulatus ei ole teada. Ravimi raskeid arenguhäireid põhjustava toime tõttu ei tohi naised rinnaga toita Erivedge-ravi ajal ja 24 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist (vt lõigud 4.3 ja 5.3).

Fertiilsus
Ravi Erivedge'ga võib põhjustada naistel fertiilsuse häireid (vt lõik 5.3). Fertiilsuse häirete pöörduvus on teadmata. Lisaks on kliinilistes uuringutes täheldatud rasestuda võivatel naistel amenorröad (vt lõik 4.8). Enne Erivedge-ravi alustamist tuleb rasestuda võiva naisega arutada fertiilsuse säilitamise võimalusi.

Meestel ei ole fertiilsuse häireid oodata (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Erivedge'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte
Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mida esines ≥ 30%-l patsientidest, olid lihasspasmid (74,6 %), alopeetsia (65,9 %), düsgeusia (58,7 %), kaalulangus (50,0 %), väsimus (47,1 %), iiveldus (34,8 %) ja kõhulahtisus (33,3 %)

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Tabelis 1 on kõrvaltoimed toodud organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:
Väga sage (≥ 1/10)
Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)
Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)
Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Väga harv (< 1/10 000)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).
Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Erivedge ohutust on hinnatud kliinilistes uuringutes, mille käigus said kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi (mis hõlmab nii metastaatilist kui lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi) ravi 138 patsienti. Neljas avatud I ja II faasi kliinilises uuringus said patsiendid vähemalt ühe Erivedge monoteraapia annuse suuruses ≥ 150 mg. Annused > 150 mg ei põhjustanud kliinilistes uuringutes suuremaid plasmakontsentratsioone ning 150 mg-st suuremaid annuseid saanud patsiendid on kaasatud analüüsi. Lisaks hinnati ohutust müügiloa saamise järgses uuringus, kus osales 1215 kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga ohutuspopulatsiooni patsienti, kes said ravi 150 mg-ga. Üldiselt täheldati nii metastaatilise kui lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga patsientidel ning uuringute lõikes ühesugust ohutusprofiili, nagu on kirjeldatud allpool.

Tabel 1 Kliinilistes uuringutes Erivedge'ga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Esinemissagedus teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine	Dehüdratsioon	
Närvisüsteemi häired	Düsgeusia Ageusia	Hüpogeusia	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus Kõhukinnisus Oksendamine Düspepsia	Ülakõhuvalu Kõhuvalu	
Maksa ja sapiteede häired		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine**	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia Sügelus Lööve	Ripsmekadu Ebanormaalne karvakasv	
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid Liigesvalu Jäsemevalu	Seljavalu Lihas-skeleti rindkerevalu Lihasvalu Küljevalu Lihas-skeleti valu Vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine***	Epifüüside enneaegne sulgumine****
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Amenorröa*		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kaalulangus Väsimus Valu	Asteenia	

Erineva raskusega kõrvaltoimed põhinevad Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumidel (v 3.0), kui ei ole teisiti märgitud.
*138-st kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga patsiendist 10 olid rasestuda võivad naised. Nende naiste seas täheldati amenorröad 3 patsiendil (30 %).
MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.
**Hõlmab eelistatud termineid: kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, vere bilirubiinisisalduse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
***Täheldati 1215 ohutuspopulatsiooni patsiendi osalusega müügiloa saamise järgse uuringus.
****Turuletulekujärgselt on teatatud üksikjuhtudest medulloblastoomiga patsientidel (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Erivedge't on manustatud annustes, mis on 3,6 korda suuremad soovitatavast 150 mg ööpäevasest annusest. Nendes kliinilistes uuringutes ei täheldatud vismodegiibi plasmakontsentratsiooni suurenemist ega toksilisust.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antineoplastilised ained, teised antineoplastilised ained, ATC-kood: L01XX43.

Toimemehhanism
Vismodegiib on suu kaudu manustatav Hedgehogi raja väikesemolekuliline inhibiitor. Hedgehogi raja signaali ülekanne SMO (*Smoothened*) transmembraanse valgu kaudu viib glioomiga seotud onkogeeni (GLI) transkriptsioonifaktorite aktivatsiooni ja tuuma lokalisatsiooni ning Hedgehogi sihtmärkgeenide induktsioonini. Paljud nendest geenidest osalevad rakkude proliferatsioonis, elulemuses ja diferentseerumises. Vismodegiib seondub SMO valguga ja inhibeerib seda, blokeerides sel viisil Hedgehogi signaali ülekande.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus
Keskne uuring ERIVANCE BCC (SHH4476g) oli rahvusvaheline, ühe uuringuharuga, mitmekeskuseline, 2 kohordiga uuring. Metastaatilist basaalrakulist kartsinoomi määratleti kui kartsinoomi, mis on levinud nahast teistesse kehaosadesse, kaasa arvatud lümfisõlmedesse, kopsu, luudesse ja/või siseelunditesse. Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomiga patsientidel esinesid nahakolded, mille puhul oli kirurgiline ravi sobimatu (mitteopereeritav, lokaalselt retsidiveerunud kasvaja, mille puhul kuratiivset resektsiooni peeti ebatõenäoliseks või kellel operatsiooni tulemuseks oleks märkimisväärne deformatsioon või haigusseisund) ning kiiritusravi ebaedukas või vastunäidustatud või sobimatu. Enne uuringusse kaasamist kinnitati basaalrakulise kartsinoomi diagnoos histoloogiliselt. Uuringus olid sobilikud osalema Gorlini sündroomiga patsiendid, kellel oli vähemalt üks kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi haiguskolle ja kes vastasid uuringusse kaasamise kriteeriumidele. Patsiendid said ravi Erivedge'ga suukaudses ööpäevases annuses 150 mg.

Keskmine vanus efektiivsuse hindamiseks sobivas populatsioonis oli 62 aastat (46 % olid vähemalt 65-aastased), 61 % olid mehed ja 100 % valge rassi esindajad. Metastaatilise basaalrakulise kartsinoomi kohordis olid 97 % patsientidest saanud eelnevat ravi, sh kirurgilist ravi (97 %), kiiritusravi (58 %) ja süsteemset ravi (30 %). Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kohordis (n = 63) olid 94 % patsientidest saanud eelnevat ravi, sh kirurgilist ravi (89 %), kiiritusravi (27 %) ja süsteemset/toopilist ravi (11 %). Ravi keskmine kestus oli 12,9 kuud (vahemik 0,7...47,8 kuud).

Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida hindas sõltumatu hindamiskogu (*independent review facility*, IRF), nagu on kokku võetud tabelis 2. Objektiivset ravivastust defineeriti kui täielikku või osalist ravivastust, määratuna kahel järjestikusel hindamisel vähemalt 4-nädalase vahega. Metastaatilise basaalrakulise kartsinoomi kohordis hinnati kasvaja ravile reageerimist RECIST kriteeriumide järgi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, soliidtuumorite korral ravivastuse hindamise kriteeriumid, versioon 1.0). Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kohordis hinnati kasvaja ravile reageerimist välise tuumori ja haavandumise visuaalse hindamise, kasvaja piltdiagnostika (võimalusel) ja biopsia alusel. Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kohordis loeti patsient ravile reageerinuks, kui täidetud oli vähemalt üks järgmistest kriteeriumidest ja patsiendil ei esinenud progresseerumist: (1) haiguskolde suuruse [pikimate läbimõõtude summa (*sum of the longest diameter,* SLD)] vähenemine ≥ 30 % võrra algtulemusest valitud haiguskollete puhul radioloogiliselt; (2) valitud haiguskollete

väliselt nähtava suuruse [SLD] vähenemine ≥ 30 % võrra algtulemusest; (3) haavandite täielik kadumine kõikides valitud haiguskolletes. Põhiandmete kokkuvõte on toodud tabelis 2:

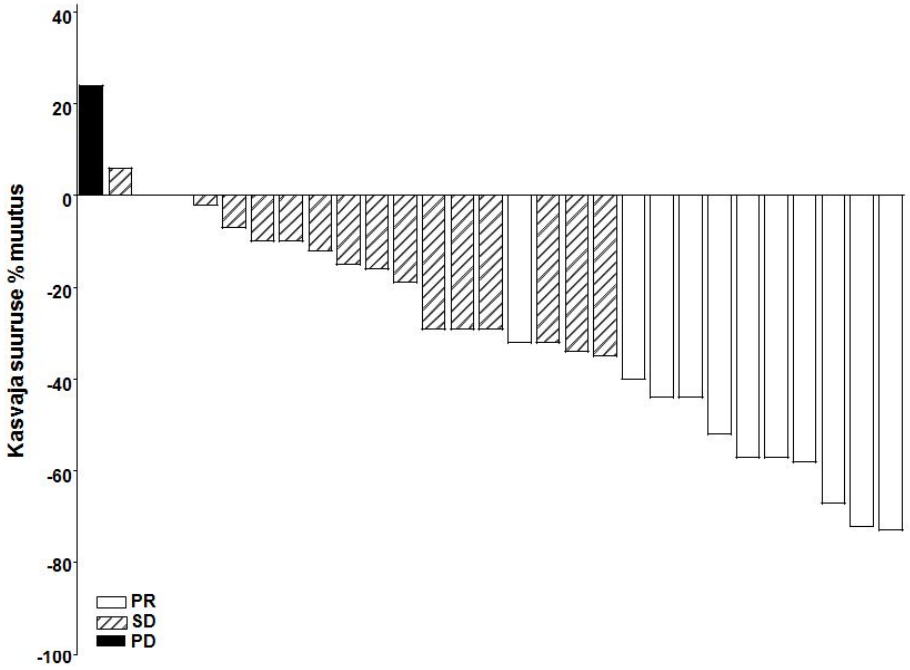
Tabel 2 SHH4476g Erivedge efektiivsuse tulemused (sõltumatu hindamiskogu hinnatud järelkontroll 21 kuud ja uurija hinnatud järelkontroll 39 kuud pärast viimase patsiendi uuringusse kaasamist): efektiivsuse hindamiseks sobivad patsiendid*,†

	IRF-i hinnatud mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	Uurija hinnatud mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Ravile reageerinuid Üldise ravivastuse 95 % usaldusvahemik (CI)	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 %)
Täielik ravivastus Osaline ravivastus Stabiilne haigus Haiguse progresseerumine ‡	0 11 (33,3 %) 20 1	14 (22,2 %) 16 (25,4 %) 22 8	0 16 (48,5 %) 14 2	20 (31,7 %) 18 (28,6 %) 15 6
Ravivastuse keskmine kestus (kuud) (95 % 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)
Keskmine progressioonivaba elulemus (kuud) (95 % 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)
Keskmine üldine elulemus (kuud) (95 % CI)			33,4 (18,1, NE) #	NE (NE, NE)
1 aasta elulemuse määr (95 % CI)			78,7 % (64,7, 92,7)	93,2 % (86,8, 99,6)

NE = mittehinnatav
* Efektiivsuse hindamiseks sobivate patsientide populatsiooni määratleti kui kõiki uuringusse kaasatud patsiente, kes said mis tahes koguses Erivedge’t ning kelle puhul oli säilitatud koe või uuringu alguses võetud biopsia sõltumatu patoloogi poolne tõlgendus kooskõlas basaalrakulise kartsinoomi leiuga.
† Mittehinnatavad/puuduvad andmed hõlmasid 1 metastaatilise (mBCC) ja 4 lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomiga (laBCC) patsienti.
‡ Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kohordis defineeriti progresseerumist kui vastavust mõnele järgmistest kriteeriumidest: (1) pikimate mõõtude summa (SLD) suurenemine ≥ 20 % halvimast tulemusest valitud haiguskollete osas (kas radioloogiliselt või väliselt nähtava suuruse järgi), (2) uute haavandite teke valitud haiguskolletes, mis püsisid ilma paranemise tunnusteta vähemalt 2 nädalat, (3) uued haiguskolded radioloogiliselt või läbivaatusel, (4) mittevalitud haiguskollete progresseerumine RECIST alusel.
**54 %-l lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomiga patsientidest puudusid 24. nädalal basaalrakulise kartsinoomi patohistoloogilised tunnused.

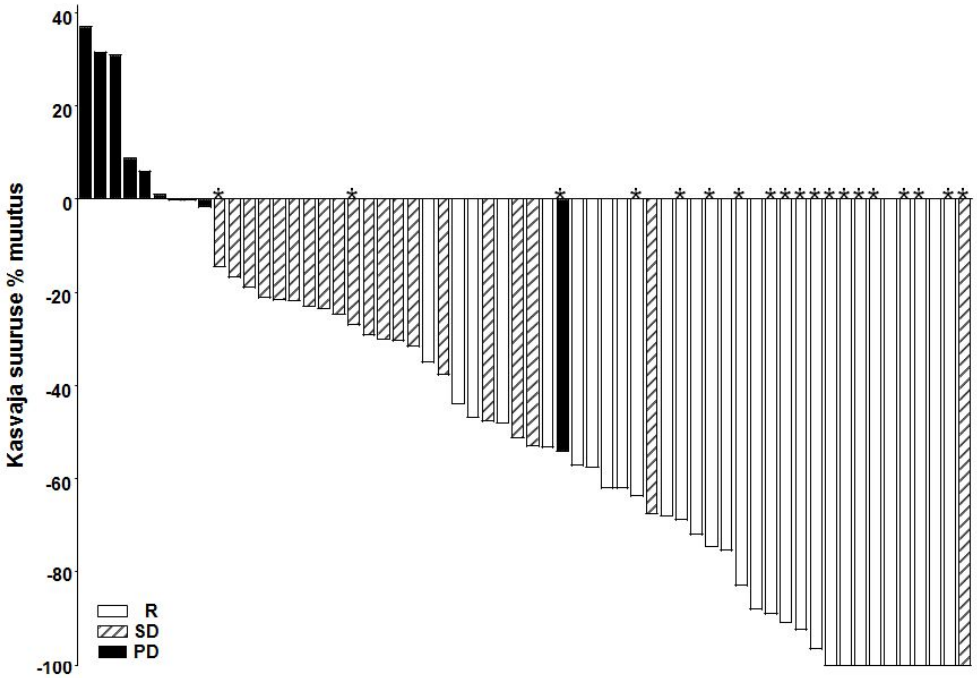
Nagu on näidatud joonistel 1 ja 2 toodud graafikutel, kus on näha valitud haiguskolde (-kollete) suuruse maksimaalne vähenemine iga patsiendi kohta, tekkis enamikul mõlema kohordi patsientidest kasvaja kahanemine, hinnatuna IRF-i poolt.

Joonis 1 SHH4476g metastaatiline basaalrakulise kartsinoomi kohort



Märkus: Kasvaja suuruse aluseks on valitud haiguskollete pikimate mõõtude summa. PD = progresseeruv haigus, SD = stabiilne haigus, PR = osaline ravivastus. Kolmel patsiendil oli kasvaja suuruse parim protsentuaalne muutus 0; seda näitavad väikseimad positiivsed tulbad joonisel. Neli patsienti arvati jooniselt välja: kolmel stabiilse haigusega patsiendil hinnati ainult mittevalitud haiguskoldeid ja üks patsient ei olnud hinnatav.

Joonis 2 SHH4476g lokaalselt kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kohort



Märkus: Kasvaja suuruse aluseks on valitud haiguskollete pikimate mõõtude summa. PD = progresseeruv haigus, SD = stabiilne haigus, R = ravivastus, * = haavandi(te) täielik paranemine. Ravivastuse hindamine põhines eespool määratletud kombineeritud tulemusnäitajal. Nelja patsiendi kohta puudusid haiguskolde mõõtmed ja neid ei kaasatud graafikusse.

Aeg kasvaja suuruse maksimaalse vähenemiseni
Kasvaja vähenemise saavutanud patsientide seas oli keskmine aeg kasvaja suuruse maksimaalse vähenemiseni 5,6 ja 5,5 kuud vastavalt lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise basaalrakulise kartsinoomiga patsientidel IRF-i hinnangu alusel. Uurija hinnangul oli keskmine aeg kasvaja suuruse maksimaalse vähenemiseni 6,7 ja 5,5 kuud vastavalt lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise basaalrakulise kartsinoomiga patsientidel.

Südame elektrofüsioloogia
QTc uuringus, kus osales 60 tervet isikut, ei täheldatud Erivedge terapeutiliste annuste toimet QTc-intervallile.

Müügiloa saamise järgse uuringu tulemused
Müügiloa saamise järgses avatud mittevõrdlevas mitmekeskuselises II faasi kliinilises uuringus (MO25616) osales 1232 kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiga patsienti, kellest 1215 patsienti kuulus efektiivsuse ja ohutuse hindamise populatsiooni (lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoom n = 1119 ja metastaatiline basaalrakk-kartsinoom n = 96). Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi määratleti kui nahakoldeid, mille puhul oli kirurgiline ravi sobimatu (mitteopereeritav haigus või mille puhul operatsiooni tulemuseks oleks märkimisväärne deformatsioon) ning kiiritusravi ebaedukas või vastunäidustatud. Metastaatilist basaalrakk-kartsinoomi määratleti kui histoloogiliselt kinnitatud kaugmetastaasidega haigust. Enne uuringusse kaasamist kinnitati basaalrakk-kartsinoomi diagnoos histoloogiliselt. Erivedge-ravi suukaudne ööpäevane annus oli 150 mg. Kõikide patsientide mediaanvanus oli 72 aastat. Enamik patsiente olid mehed (57%); 8%-l patsientidest oli metastaatiline basaalrakk-kartsinoom ja 92%-l lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoom. Metastaatilise basaalrakk-kartsinoomi kohordis oli enamus patsientidest saanud eelnevat ravi, sh kirurgilist ravi (91%), kiiritusravi (62%) ja süsteemset ravi (16%). Lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi kohordis oli enamus patsientidest saanud eelnevat ravi, sh kirurgilist ravi (85%), kiiritusravi (28%) ja süsteemset ravi (7%). Ravi mediaankestus kõikidel patsientidel oli 8,6 kuud (vahemik 0...44,1).

Mõõdetava ja histoloogiliselt kinnitatud haigusega efektiivsuse hindamiseks sobiva populatsiooni patsientidest saavutas RECIST v1.1 põhjal ravivastuse 68,5% ja 36,9% vastavalt lokaalselt kaugelearenenud ja metastaatilise basaalrakk-kartsinoomi kohordis. Kinnitatud (osalise või täieliku) ravivastusega patsientidel oli ravivastuse kestuse mediaan 23,0 kuud (95% CI: 20,4; 26,7) lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi kohordis ja 13,9 kuud (95% CI: 9,2; NE) metastaatilise basaalrakk-kartsinoomi kohordis. Täieliku ravivastuse saavutas 4,8% patsientidest metastaatilise basaalrakk-kartsinoomi kohordis ja 33,4% patsientidest lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi kohordis. Osalise ravivastuse saavutas 32,1% patsientidest metastaatilise basaalrakk-kartsinoomi kohordis ja 35,1% patsientidest lokaalselt kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomi kohordis.

Lapsed
Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Erivedge'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta basaalrakulise kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Erivedge on suure permeaablusega ühend, mille lahustuvus vees on väike (BCS klass 2). Erivedge ühekordse annuse keskmine (CV %) absoluutne biosaadavus on 31,8 (14,5) %. Imendumine on küllastuv, mida näitab kontsentratsiooni annusega proportsionaalse suurenemise puudumine pärast Erivedge 270 mg ja 540 mg ühekordse annuse manustamist. Kliinilisele olukorrale vastavates tingimustes (püsiseisund) ei mõjuta toit vismodegiibi farmakokineetikat. Seetõttu võib ravimit manustada söögiaegadest sõltumatult.

Jaotumine
Vismodegiibi jaotusruumala on väike vahemikus 16,4...26,6 l. Kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul on vismodegiibi *in vitro* seonduvus inimese plasmavalkudega suur (97 %). Vismodegiib

seondub nii inimese seerumi albumiini kui alfa-1-happelise glükoproteiiniga (AAG). *In vitro* seonduvus AAG-ga on küllastuv kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide puhul. *Ex vivo* seonduvus plasmavalkudega inimestel on > 99 %. Vismodegiibi kontsentratsioon on tugevas korrelatsioonis AAG tasemega, mida näitavad AAG ja vismodegiibi üldkontsentratsiooni paralleelsed kõikumised aja jooksul ja püsivalt madal seondumata vismodegiibi tase.

Biotransformatsioon
Vismodegiibi eliminatsioon on aeglane, toimudes metabolismi ja muutumatul kujul ravimi eritumise teel. Vismodegiib esineb plasmas peamiselt muutumatul kujul, moodustades üle 98 % kogu tsirkuleerivatest kontsentratsioonist (sh seotud metaboliidid). Inimestel toimub vismodegiibi metabolism oksüdatsiooni, glükuronisatsiooni ja püridiinringi lõhustamise teel. CYP2C9 näib osalevat vismodegiibi metabolismis *in vivo*.

Eritumine
Pärast radioloogiliselt märgistatud annuse suukaudset manustamist vismodegiib imendub ja toimub aeglane eliminatsioon metabolismi ja muutumatul kujul ravimi eritumise teel. Suurem osa eritub väljaheitega (82 % manustatud annusest) ja 4,4 % uriiniga. Vismodegiib ja sellega seotud metabolismi produktid elimineeruvad peamiselt maksa kaudu.
Pärast pidevat üks kord päevas manustamist on vismodegiibi farmakokineetika mittelineaarne küllastuva imendumise ja küllastuva valkudega seonduvuse tõttu. Pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist on vismodegiibi terminaalne poolväärtusaeg umbes 12 päeva.
Ravimi pideval igapäevasel manustamisel on vismodegiibi poolväärtusaeg püsiseisundi tingimustes hinnanguliselt 4 päeva. Ravimi pideval igapäevasel manustamisel esineb vismodegiibi kogu plasmakontsentratsiooni 3-kordne kuhjumine.

Vismodegiib inhibeerib UGT2B7 *in vitro* ning ei ole välistatud, et inhibeerimine võib *in vivo* aset leida sooles.

Patsientide erirühmad
Eakad
Vanemate inimeste kohta saadud andmeid on piiratud hulgal. Kaugelearenenud basaalrakulise kartsinoomi kliinilistes uuringutes olid umbes 40 % patsientidest eakad (65-aastased või vanemad). Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid näitavad, et vanusel ei olnud kliiniliselt olulist mõju vismodegiibi püsikontsentratsioonile.

Sugu
121 mehelt ja 104 naiselt saadud kombineeritud andmete populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud sool mõju vismodegiibi farmakokineetikale.

Rass
Mitte valge rassi esindajate kohta saadud andmeid on piiratud hulgal. Kuna uuritavate arv, kes ei olnud valge rassi esindajad, moodustas vaid alla 3 % kõikidest uuritavatest (6 mustanahalist, 219 valge rassi esindajat), siis populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei hinnatud rassi kui muutujat.

Neerukahjustus
Suu kaudu manustatud vismodegiib eritub neerude kaudu vähesel määral. Seetõttu ei ole kergel ja mõõdukal neerukahjustusel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju vismodegiibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas kerge (kehapinna suuruse [BSA] järgi kohandatud kreatiniini kliirens [CrCl] 50...80 ml/min, n=58) ja mõõduka (BSA järgi kohandatud CrCl 30...50 ml/min, n=16) neerukahjustusega patsiente, ei olnud kergetel ja mõõdukatel neerufunktsiooni häiretel kliiniliselt olulist mõju vismodegiibi farmakokineetikale (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmeid on väga piiratud hulgal.

Maksakahjustus
Vismodegiibi põhilised eliminatsiooni teed on maksas toimuv metabolism ja sekretsioon sappi/soolde. Maksakahjustusega (maksakahjustuse raskus põhines uuritava isiku ASAT ja üldbilirubiini väärtustel) patsientide kliinilises uuringus demonstreeriti pärast vismodegiibi korduvate annuste manustamist, et

kerge (NCI-ODWG kriteeriumide järgi, n=8), mõõduka (NCI-ODWG kriteeriumide järgi, n=6) ja raske (NCI-ODWG kriteeriumide järgi, n=3) maksakahjustusega patsientidel oli vismodegiibi farmakokineetiline profiil võrreldav normaalse maksafunktsiooniga uuritavatel (n=9) täheldatuga (vt lõik 4.2).

Lapsed
Lastelt saadud farmakokineetilisi andmeid on ebapiisaval hulgal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vismodegiibi prekliinilist ohutusprofiili on hinnatud hiirtel, rottidel ja koertel.

Korduvtoksilisus
Üldiselt piirasid rottide ja koertega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes Erivedge talutavust mittespetsiifilised toksilisusilmingud, sh vähenenud kaalutõus ja toidu tarbimine. Kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul täheldatud täiendavad leiud oli väljaheite muutused; skeletilihaste tõmblused või värinad; alopeetsia; tursed, follikulaarne hüperkeratoos ja käpapadjakeste põletik; ning LDL- ja HDL-kolesterooli tõus. Hematokriti või trombotsüütide arvu langust täheldati mõnedel koertel kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul; samas puudusid nendel loomadel esmase luuüdile avaldatava toime ilmingud.

Kartsinogeensus
Kartsinogeensusuuringud viidi läbi hiirte ja rottidega. Kartsinogeenne potentsiaal tuvastati ainult rottidel ja see piirdus healoomuliste karvafolliikuli kasvajatega, sealhulgas pilomatrikoomide ja keratoakantoomidega püsiseisundi AUC(0...24h) väärtuste juures, mis olid vastavalt ≥ 0,1 korda ja ≥ 0,6 korda suuremad inimestele soovitatava annuse manustamisel täheldatust. Kummalgi uuritud loomaliigil pahaloomulisi kasvajaid ei tuvastatud. Healoomulisi karvafolliikuli kasvajaid ei ole kirjeldatud Erivedge kliinilistes uuringutes ning selle leiu tähtsus inimestele on teadmata.

Mutageensus
In vitro testides (bakteriaalse mutageneesi [Ames] ja inimese lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testid) ning *in vivo* rottide luuüdi mikrotuumade testis genotoksilisuse ilminguid ei täheldatud.

Fertiilsus
Vismodegiibiga rottidel läbi viidud spetsiaalses 26-nädalases fertiilsusuuringus täheldati seemnepõiekeste absoluutkaalu olulist suurenemist ja eesnäärme absoluutkaalu vähenemist. Lisaks oli organi kaalu ja lõpliku kehakaalu suhe oluliselt suurenenud munandimanuse, munandimanusesaba, munandite ja seemnepõiekeste puhul. Samas uuringus ei täheldatud 100 mg/kg ööpäevas manustamisel (mille puhul saavutatud tasakaaluseisundi $AUC_{0\text{-}24h}$ väärtused olid 1,3 korda suuremad inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatust) annustamis- või taastumisperioodi lõpus patohistoloogilisi leide isasloomade reproduktiivorganites ega toimeid isasloomade fertiilsuse tulemusnäitajatele, sh liikumisvõimeliste spermatosoidide protsendile. Lisaks ei täheldatud vismodegiibi kuni 26-nädalase kestusega üldise toksilisuse uuringutes seksuaalselt küpsetel rottidel ja koertel toimeid isasloomade reproduktiivorganitele. 4-nädalases üldise toksilisuse uuringus täheldati ≥ 50 mg/kg ööpäevas manustamisel seksuaalselt mitteküpsetele koertele idurakkude degeneratsiooni suurenemist ja hüpospermiat, mille seost vismodegiibiga kindlaks ei tehtud.

Vismodegiibiga rottidel läbi viidud spetsiaalses 26-nädalases fertiilsusuuringus täheldati 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel vahetult pärast ravi lõpetamist vismodegiibiga seotud toimeid emasloomade reproduktiivorganitele, sealhulgas implantatsioonide vähenemist, implantatsioonieelse loote kaotuse protsentuaalset suurenemist ja elujõuliste embrüotega emasloomade arvu vähenemist. Sarnaseid leide ei täheldatud pärast 16-nädalast taastumisperioodi. Ei täheldatud ka seotud patohistoloogilisi muutusi. Emasloomadel oli 100 mg/kg ööpäevas manustamisel ravimi ekspositsioon 1,2 korda suurem inimestele soovitatava annuse kasutamisel saavutatavatest tasakaaluseisundi $AUC_{0\text{-}24h}$ väärtustest). Lisaks täheldati vismodegiibi 26-nädalases üldise toksilisuse uuringus 100 mg/kg ööpäevas manustamisel kollaskehade arvu langust; see toime ei olnud 8-nädalase taastumisperioodi lõpuks pöördunud.

Teratogeensus
Embrüo-loote arengu uuringus, kus tiinetele rottidele manustati vismodegiibi igapäevaselt organogeneesi perioodil, läbis vismodegiib platsentat ja oli lootele tugevalt toksiline. Emasloomadele manustatud annuse puhul, mis vastas 20%-le tüüpilisest püsikontsentratsioonist patsientidel, täheldati loodetel väärarenguid, sh näokolju arenguhäireid, avatud perineumi ning puuduvaid ja/või kokkukasvanud sõrmi. Suuremate annuste puhul täheldati embrüoletaalsuse 100% esinemissagedust.

Postnataalne areng
Vismodegiibi postnataalset arengut mõjutavat toimet hindavaid uuringuid ei ole läbi viidud. Kuid ohtu postnataalsele arengule näitavad kasvavate hammaste pöördumatud defektid ja reieluu epifüüsiplaadi enneaegne sulgumine, mida täheldati rottide toksilisuse uuringutes kliiniliselt oluliste kontsentratsiooni väärtuste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu
Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumlaurüülsulfaat
Povidoon (K29/32)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Talk
Magneesiumstearaat

Kapsli kest
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Želatiin

Trükitint
Šellaki glasuur
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

28 kõvakapslit sisaldav lastekindla korgiga HDPE pudel. Igas pakendis on üks pudel. Pudeli korgi materjal on polüpropüleen. Korgi sees on alumiiniumfooliumiga kaetud vahatatud lehttselluloosist ketas.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat tuleb ravi lõppedes otsekohe hävitada vastavalt kohalikele nõuetele (nt võimalusel peab patsient tagastama kapslid apteekrile või arstile).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/848/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12. juuli 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26. mai 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne toote turustamise algust igas liikmesriigis kooskõlastab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega järgmised materjalid:

- Tervishoiutöötajatele suunatud kirja rahvuslik osa
- Metoodika andmete kogumiseks Erivedge kasutamise ja rasedusega seotud ravimiohutuse järelevalve programmi järgimise ja selle efektiivsuse kohta
- Tervishoiutöötajale ja patsiendile suunatud materjali formaat ja sisu

Alustades toote turustamist saadab müügiloa hoidja laiali tervishoiutöötajatele suunatud kirja, mis sisaldab järgmist:

- Raportööriga kooskõlastatud teksti põhiosa
- Riikliku pädeva asutusega kooskõlastatud rahvuslikud erinõuded järgneva kohta:
    - Toote turustamine
    - Meetmed tagamaks, et enne Erivedge väljakirjutamist ja väljastamist on läbi viidud kõik vajalikud toimingud

Müügiloa hoidja tagab pidevalt, et kõikidele arstidele, kes võivad Erivedge't määrata, on antud järgmised materjalid:

Tooteinformatsioon
Tervishoiutöötaja teabematerjal
Tervishoiutöötaja meelespeakaart
Patsiendi teabematerjal
Patsiendi meelespeakaart

Erivedge tervishoiutöötaja teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Erivedge lühitutvustus, selle registreeritud näidustus ja annustamine
- Nõue teavitada patsiente Erivedge'ga seotud teratogeensetest riskidest ja vajadus vältida loote kokkupuudet ravimiga
- Raseduse vältimise programmi kirjeldus ning patsientide liigitamine soo ja viljastumisvõime alusel
- Teave nii naistele kui meestele soovitatavate rasestumisvastaste meetodite kohta
- Tervishoiutöötaja kohustused seoses Erivedge määramisega
    - Vajadus tagada patsientidele igakülgsed nõuanded ja nõustamine
    - Tagada, et patsiendid on võimelised järgima Erivedge ohutu kasutamise nõudeid
    - Vajadus anda patsientidele patsiendi teabematerjal ja patsiendi meelespeakaardid
- Ohutusega seotud nõuanded rasestuda võivatele naistele
    - Vajadus kasutada piisavaid rasestumisvastaseid meetmeid (isegi kui naisel on amenorröa) ravi ajal ja 24 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Rasedustest maksimaalselt 7 päeva jooksul enne ravi alustamist ja ravi ajal igakuised meditsiiniliselt kontrollitud rasedustestid
    - Raseduse kahtluse korral vajadus lõpetada otsekohe Erivedge kasutamine
    - Patsiendi kohustus teatada raseduse kahtlusest otsekohe raviarstile
- Ohutusega seotud nõuanded meestele
    - Vajadus kasutada kondoomi, kui seksuaalpartner on rase või rasestuda võiv naine (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia), ravi ajal ja 2 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Patsiendi kohustus teavitada raviarsti otsekohe sellest, kui tema partner rasestub ajal, mil ta kasutab Erivedge't või vahetult pärast Erivedge-ravi lõpetamist
    - Keelatud on doonorina sperma loovutamine ravi ajal ja 2 kuud pärast viimase annuse manustamist

- Nõuded raseduse korral
    - Juhised selle kohta, et raseduse kahtluse korral tuleb lõpetada Erivedge kasutamine

    - Vajadus suunata patsient arst-spetsialisti konsultatsioonile
    - Kohalikud kontaktandmed raseduse kahtlusest teavitamiseks
    - Rasedusest teavitamise vorm
- Teavitada patsiente sellest, et nad ei tohi doonorina verd anda Erivedge-ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist
- Kontroll-loetelu tervishoiutöötajale, mis tagab patsientide asjakohase nõustamise
- Vajadus tagada, et kõik patsiendid täidavad ja allkirjastavad Erivedge nõustamist kinnitava vormi, mis peab kuuluma tervishoiutöötaja teabematerjali hulka
- Kõrvaltoimetest teavitamise vormid
- Riikliku pädeva asutusega kooskõlastatud teave metoodika kohta andmete kogumiseks Erivedge kasutamise ja rasedusega seotud ravimiohutuse järelevalve programmi järgimise ja selle efektiivsuse kohta

Erivedge patsiendi teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- Teave patsientidele Erivedge'ga seotud teratogeensete riskide ja vajaduse kohta vältida loote kokkupuudet ravimiga
- Patsiendi meelespeakaardi kirjeldus
- Vajadus kasutada piisavat rasestumisvastast kaitset ja piisava rasestumisvastase kaitse määratlus
- Riiklikud ja muud asjakohased erikorraldused Erivedge retsepti väljastamise kohta
- Erivedge't ei tohi anda ühelegi teisele inimesele
- Teave allesjäänud ravimi hävitamise kohta
- Vajadus hoida Erivedge kapsleid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas
- Patsient ei tohi doonorina verd anda ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist
- Patsient ei tohi imetada ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist
- Patsient peab teavitama tervishoiutöötajat võimalikest kõrvaltoimetest
- Teave rasestuda võivatele naistele
    - Raseduse vältimise programmi kirjeldus
    - Vajadus kasutada piisavaid rasestumisvastaseid meetmeid ravi ajal ja 24 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Rasedustest maksimaalselt 7 päeva jooksul enne ravi alustamist ja ravi ajal igakuised meditsiiniliselt kontrollitud rasedustestid
    - Raseduse kahtluse korral vajadus lõpetada otsekohe Erivedge kasutamine
    - Patsiendi kohustus teatada raseduse kahtlusest otsekohe raviarstile
- Teave meestele
    - Vajadus kasutada kondoomi (isegi kui mehele on tehtud vasektoomia), kui tema seksuaalpartner on rase või rasestuda võiv naine, ravi ajal ja 2 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Partneri rasestumisest tuleb otsekohe teavitada raviarsti
    - Keelatud on doonorina sperma loovutamine ravi ajal ja 2 kuud pärast viimase annuse manustamist

Tervishoiutöötaja meelespeakaart peab sisaldama järgmisi põhielemente

- Teave rasestuda võivatele naistele
    - Vajadus teha igakuised rasedustestid, isegi kui patsiendil on amenorröa
    - Vajadus kasutada piisavaid rasestumisvastaseid meetmeid ravi ajal ja 24 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Keelatud on imetamine ravi ajal ja 24 kuud pärast Erivedge-ravi
- Teave meestele
    - Vajadus kasutada kondoomi, kui on seksuaalvahekorras naispartneriga, ravi ajal ja 2 kuud pärast Erivedge-ravi
    - Keelatud on doonorina sperma loovutamine ravi ajal ja 2 kuud pärast viimase annuse manustamist
- Vajadus juhendada patsiente, et nad teataksid otsekohe raviarstile naispatsiendi või meespatsiendi naissoost partneri kahtlustatavast rasedusest
    - Tervishoiutöötaja peab hindama raseduse seisundit, nõustama patsienti teratogeense riski osas ja suunama patsiendi spetsialisti konsultatsioonile
    - Tervishoiutöötaja peab kinnitatud rasedustest teavitama müügiloa hoidjat
- Tuletada patsientidele meelde, et ravi lõppedes tuleb tagastada kasutamata kapslid (hävitamine sõltub kohalikest nõuetest)
- Tuletada patsientidele meelde, et nad ei annaks doonorina verd ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist

Patsiendi meelespeakaart peab sisaldama järgmisi põhielemente

- Teave patsientidele Erivedge'ga seotud teratogeensete riskide ja vajaduse kohta vältida loote kokkupuudet ravimiga
- Mitte anda doonorina verd ravi ajal ja 24 kuud pärast viimase annuse manustamist
- Teave rasestuda võivatele naistele
    - Vajadus teha igakuised rasedustestid
    - Vajadus kasutada piisavaid rasestumisvastaseid meetmeid
    - Vajadus kontakteeruda otsekohe tervishoiutöötajaga juhul, kui ravi ajal või 24 kuu jooksul pärast ravi esineb raseduse kahtlus
- Teave meestele
    - Vajadus kasutada kondoomi, kui on seksuaalvahekorras naispartneriga
    - Mitte loovutada doonorina spermat ravi ajal ja 2 kuud pärast viimase annuse manustamist
    - Vajadus kontakteeruda tervishoiutöötajaga juhul, kui naissoost partner kahtlustab rasedust ajal, mil patsient saab ravi Erivedge'ga või 2 kuu jooksul pärast ravi
- Tagastada kasutamata jäänud kapslid ravi lõppedes (hävitamine sõltub kohalikest nõuetest)
- Telefoninumbrid kontakteerumiseks hädaolukorras

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erivedge 150 mg kõvakapslid
vismodegiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 150 mg vismodegiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapslit ei tohi purustada, avada ega närida
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Raskete väärarengute risk
Mitte kasutada raseduse või imetamise ajal
Järgida tuleb Erivedge raseduse vältimise programmi

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata kapslid tuleb ravi lõppedes tagastada

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/848/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

erivedge

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

<Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.>

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erivedge 150 mg kõvakapslid
vismodegiib

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 150 mg vismodegiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi.
Lisateavet vt pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Kapslit ei tohi purustada, avada ega närida
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Raskete väärarengute risk
Mitte kasutada raseduse või imetamise ajal
Järgida tuleb Erivedge raseduse vältimise programmi

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata kapslid tuleb ravi lõppedes tagastada

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/848/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Erivedge 150 mg kõvakapslid
vismodegiib

Erivedge võib põhjustada raskeid väärarenguid. See võib põhjustada lapse surma enne või vahetult pärast sündimist. Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda. Te peate järgima selles infolehes toodud raseduse vältimise nõuandeid.

▼Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Erivedge ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Erivedge võtmist
3. Kuidas Erivedge’t võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Erivedge’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Erivedge ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Erivedge

Erivedge on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena vismodegiibi.

Milleks Erivedge’t kasutatakse

Erivedge’t kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi nahavähi raviks, mida nimetatakse kaugelearenenud basaalrakk-kartsinoomiks. Seda kasutatakse siis, kui vähk:
- on levinud teistesse kehaosadesse (nimetatakse „metastaatiliseks“ basaalrakk-kartsinoomiks)
- on levinud lähedal asuvatesse piirkondadesse (nimetatakse „lokaalselt kaugelearenenud“ basaalrakk-kartsinoomiks) ja teie arst otsustab, et operatsioon või kiiritusravi on sobimatu.

Kuidas Erivedge toimib

Basaalrakk-kartsinoom tekib siis, kui tervetes naharakkudes paiknev DNA saab kahjustatud ja organism ei suuda kahjustust parandada. Kahjustus võib muuta seda, kuidas teatud valgud nendes rakkudes toimivad. Kahjustatud rakud muutuvad vähirakkudeks ning hakkavad kasvama ja jagunema. Erivedge on vähivastane ravim, mis kontrollib ühte põhilist basaalrakk-kartsinoomi tekkes osalevat valku. See võib aeglustada või peatada vähirakkude kasvu või rakud surmata. Selle tulemusena võib nahavähk kahaneda.

2. Mida on vaja teada enne Erivedge võtmist

Lugege arstilt saadud erijuhised, eriti Erivedge toime kohta veel sündimata lapsele.

Lugege hoolikalt ja järgige arstilt saadud patsiendi brošüüris ja meelespeakaardis sisalduvaid juhiseid.

Ärge võtke Erivedge't

- kui olete vismodegiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

- kui te olete **rase**, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda ravi ajal või 24 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist. See on vajalik sellepärast, et Erivedge võib kahjustada teie veel sündimata last või põhjustada tema surma.

- kui te **imetate** või kavatsete imetada ravi ajal või 24 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist. See on vajalik sellepärast, et ei ole teada, kas Erivedge võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

- kui te võite rasestuda, kuid ei ole võimeline või ei soovi järgida vajalikke raseduse vältimise meetmeid, mis on loetletud **Erivedge raseduse vältimise programmis**.

- kui te võtate ka liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on depressiooni korral kasutatav taimne preparaat (vt „Muud ravimid ja Erivedge").

Lisateave ülaltoodud teemade kohta sisaldub lõikudes „Rasedus, imetamine ja viljakus" ning „Rasestumisvastane kaitse – meestele ja naistele".

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge seda ravimit võtke. Kui te ei ole kindel, pidage enne Erivedge võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Erivedge kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on küsimusi selles lõigus sisalduva teabe kohta:

- Te ei tohi doonorina verd anda mis tahes ajal ravi jooksul ja 24 kuud pärast selle ravimi viimase annuse manustamist.
- Kui te olete mees, ei tohi te doonorina spermat loovutada mis tahes ajal ravi jooksul ja 2 kuud pärast viimase annuse manustamist.
- Arst peab kontrollima teie nahka regulaarselt teatud tüüpi vähi suhtes, mida nimetatakse „naha lamerakk-kartsinoomiks". Ei ole teada, kas naha lamerakk-kartsinoom on seotud Erivedge-raviga. Tavaliselt tekib sellist tüüpi vähk päikesest kahjustatud nahal, on paikne ja ravitav. Teavitage oma arsti sellest, kui märkate muutusi oma nahal.
- Ärge kunagi andke seda ravimit kellelegi teisele. Tagastage kasutamata kapslid ravi lõppedes. Pidage kapslite tagastamise osas nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid

Erivedge't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, sest ei ole teada, ka ravim on selles vanusegrupis ohutu ja tõhus. Erivedge võib põhjustada luude kasvu peatumist. See võib tekkida isegi pärast Erivedge-ravi lõpetamist. Selle ravimi loomkatsetes on täheldatud kasvavate hammaste ja luude kahjustusi.

Muud ravimid ja Erivedge

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite, vitamiinide ja taimsete ravimite kohta.

Mõned ravimid võivad mõjutada Erivedge toimet või suurendada kõrvaltoimete tekke tõenäosust. Ka Erivedge võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet.
Eriti peab arstile rääkima sellest, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- rifampitsiin – kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks,
- karbamasepiin, fenütoiin – epilepsiaravimid,
- esetimiib ja statiinid nagu atorvastatiin, fluvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin – kasutatakse kõrge kolesteroolisisalduse langetamiseks,
- bosentaan, glibenklamiid, repagliniid, valsartaan,
- topotekaan – kasutatakse teatud tüüpi vähivormide raviks,
- sulfasalasiin – kasutatakse teatud põletikuliste haiguste raviks, ja eriti
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks, sest seda ei tohi kasutada Erivedge'ga samal ajal.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus
Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, ärge võtke Erivedge't ravi ajal ega 24 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist.
Te peate otsekohe lõpetama ravi ja teavitama oma arsti, kui: teil jääb või te arvate, et teil on jäänud menstruatsioon vahele või teil tekib ebaharilik menstruaalverejooks või te kahtlustate rasedust. Kui te rasestute Erivedge-ravi ajal, peate otsekohe lõpetama ravi ja teatama sellest oma arstile.

Erivedge võib põhjustada raskeid väärarenguid. Ravim võib põhjustada ka veel sündimata lapse surma. Arstilt saadud erijuhised (Erivedge raseduse vältimise programm) sisaldavad teavet, eriti Erivedge toime kohta veel sündimata lastele.

Imetamine
Ärge imetage ravi ajal ega 24 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, sest ei ole teada, kas Erivedge võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

Viljakus
Erivedge võib naistel mõjutada laste saamise võimet. Mõnel Erivedge't võtval naisel on menstruatsioonid lõppenud. Kui see juhtub teiega, siis ei ole teada, kas menstruatsioonid algavad uuesti. Kui soovite edaspidi lapsi saada, pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvastane kaitse – meestele ja naistele

Erivedge't võtvatele **naistele**
Enne ravi alustamist küsige oma arstilt, kas te olete võimeline rasestuma. Isegi kui menstruatsioonid on lõppenud, on hädavajalik küsida oma arstilt, kas teil esineb rasestumise oht.

Kui te olete võimeline rasestuma:

- peate rakendama ettevaatusabinõusid, vältimaks rasestumist Erivedge võtmise ajal
- kasutage kahte rasestumisvastast meetodit – ühte väga tõhusat meetodit ja ühte barjäärimeetodit (palun vt näited allpool)
- te peate jätkama rasestumisvastaste meetodite kasutamist 24 kuud pärast selle ravimi viimase annuse manustamist, sest Erivedge võib püsida teie organismis kuni 24 kuud pärast viimast annust.

Soovitatud rasestumisvastane meetod: pidage nõu oma arstiga, millised on kaks teile kõige sobivamat rasestumisvastast meetodit.

Kasutage ühte väga tõhusat meetodit, näiteks:
- rasestumisvastased depoosüstid
- emakasisene vahend (spiraal)
- kirurgiline steriliseerimine.

Samuti peate kasutama ühte barjäärimeetodit, näiteks:
- kondoom (võimalusel koos spermitsiidiga)
- diafragma (võimalusel koos spermitsiidiga).

Arst teeb teile rasedustesti:
- maksimaalselt 7 päeva jooksul enne ravi alustamist – veendumaks, et te ei ole juba rase
- ravi ajal kord kuus.

Te peate ravi ajal või 24 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist teavitama oma arsti otsekohe sellest, kui:
- arvate, et rasestumisvastane kaitse ei ole mingil põhjusel olnud tõhus,
- teie menstruatsioonid lõpevad,
- te lõpetate rasestumisvastaste vahendite kasutamise,
- te peate muutma rasestumisvastaseid vahendeid.

Erivedge't võtvatele **meestele**
Erivedge võib jõuda spermasse. Kui olete seksuaalvahekorras naispartneriga, kasutage alati kondoomi (võimalusel koos spermitsiidiga), isegi pärast vasektoomiat. See on vajalik ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist.

Te ei tohi doonorina spermat loovutada ravi ajal ning 2 kuu jooksul pärast selle ravimi viimase annuse manustamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Erivedge ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Erivedge sisaldab laktoosi ja naatriumi

Erivedge sisaldab teatud tüüpi suhkrut, mida nimetatakse laktoosiks. Kui arst on teile öelnud, et teil esineb teatud suhkrute talumatus, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.
See ravim sisaldab ühe kapsli kohta vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg), st on praktiliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Erivedge't võtta

Võtke Erivedge't alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Selle ravimi manustamine

Soovitatav annus on üks kapsel iga päev.
- Neelake kapsel tervelt koos veega.
- Kapslit ei tohi purustada, avada ega närida, vältimaks tahtmatut kokkupuudet kapsli sisuga.
- Erivedge't võib võtta söögiaegadest sõltumatult.

Kui te võtate Erivedge't rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Erivedge't rohkem kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga.

Kui te unustate Erivedge't võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, vaid võtke järgmine annus selleks ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Erivedge võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt arstiga nõu pidamata, sest selle tulemusena võib ravi olla vähem tõhus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Erivedge põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Erivedge võib põhjustada raskeid väärarenguid. See võib põhjustada ka lapse surma enne või vahetult pärast sündimist. Te ei tohi selle ravimi võtmise ajal rasestuda (vt lõik 2 „Ärge võtke Erivedge't" ning „Rasedus, imetamine ja viljakus").

Muud kõrvaltoimed on loetletud raskuse ja esinemissageduse järjekorras:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):
- menstruatsioonide lõppemine rasestumisvõimelises eas naistel,
- isutus ja kaalulangus,
- väsimus,
- lihasspasmid,
- kõhulahtisus,
- juuste väljalangemine (alopeetsia),
- lööve,
- maitsetundlikkuse muutused või maitsetundlikkuse täielik kadu,
- kõhukinnisus,
- oksendamine või iiveldus,
- maoärritus või seedehäired,
- liigesvalu,
- valu (üldine) või valu kätes, jalgades,
- sügelus.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):
- valu rindkeres, seljas või küljes,
- energiapuudus või nõrkus (asteenia),
- organismi vedelikupuudus (dehüdratsioon),
- lihas-, kõõlus-, sideme-, luuvalu,
- kõhuvalu,
- maitsetundlikkuse kadu,
- ebanormaalne karvakasv,
- ripsmete väljalangemine (madaroos),
- muutused vereanalüüsides – maksanäitajate või kreatiinfosfokinaasi (lihasensüümi) väärtuste tõus.

Esinemissagedus teadmata
- luude kasvu peatumine (epifüüside enneaegne sulgumine).

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Erivedge't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil ja karbil pärast „Kõlblik kuni". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
- Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka.
- Ravi lõppedes peate tagastama kõik kasutamata jäänud kapslid. See väldib ravimi väärkasutamist ja aitab kaitsta keskkonda. Ravimi tagastamise osas pidage nõu oma apteekri või arstiga.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Erivedge sisaldab

- Toimeaine on vismodegiib. Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg vismodegiibi.
- Teised koostisosad on:
- Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumlaurüülsulfaat, povidoon (K29/32), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), talk ja magneesiumstearaat.
- Kapsli kest: punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), titaandioksiid, želatiin.
- Trükitint: šellaki glasuur ja must raudoksiid (E172).

Kuidas Erivedge välja näeb ja pakendi sisu

Roosale läbipaistmatule kapsli kehale on märgitud „150 mg" ja hallile kaanele on musta söödava tindiga märgitud „VISMO". Lastekindla korgiga pudelis on 28 kapslit. Igas pakendis on üks pudel.

Müügiloa hoidja
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ühendkuningriik

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(See United Kingdom)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Osana Erivedge raseduse vältimise programmist antakse kõikidele patsientidele:
- patsiendi brošüür
- patsiendi meelespeakaart

Lisateabe saamiseks tutvuge palun nende dokumentidega.