

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Erivedge 150 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di vismodegib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 71,5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide (capsule)

Corpo di colore rosa opaco contrassegnato dalla scritta "150 mg" e testa di colore grigio opaco contrassegnata dalla scritta con inchiostro nero "VISMO". La dimensione della capsula è 'Grandezza 1' (dimensioni 19,0 x 6,6 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Erivedge è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da:

- carcinoma basocellulare metastatico sintomatico
- carcinoma basocellulare localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o con radioterapia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Erivedge deve essere prescritto solo da o sotto la supervisione di un medico specialista esperto nella gestione dell'indicazione approvata.

Posologia

La dose raccomandata è di una capsula da 150 mg al giorno.

Dosi mancate

In caso di dimenticanza di una dose, i pazienti devono essere informati di non assumere la dose dimenticata, ma di continuare con lo schema della dose previsto.

Durata del trattamento

Negli studi clinici, il trattamento con Erivedge è stato proseguito fino alla progressione della patologia o allo sviluppo di un livello inaccettabile di tossicità. Sospensioni del trattamento fino a 4 settimane sono state consentite in relazione alla tollerabilità individuale.

Il beneficio del proseguimento del trattamento deve essere regolarmente valutato, con una ottimale durata della terapia che varia a seconda di ciascun paziente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcuna modifica della dose in pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). In 4 studi clinici, su un totale di 138 pazienti affetti da carcinoma basocellulare in stadio avanzato trattati con Erivedge, circa il 40% aveva un'età pari o superiore a 65 anni.

Complessivamente, non sono state osservate differenze in termini di sicurezza ed efficacia tra questi pazienti e i pazienti più giovani.

Compromissione renale

Poiché non ci si aspetta che la compromissione renale lieve o moderata abbia un impatto sulla eliminazione di vismodegib, non è necessaria alcuna modifica della dose. Sono disponibili pochi dati in pazienti con compromissione renale severa.

I pazienti con compromissione renale severa devono essere attentamente monitorati per la comparsa di reazioni avverse.

Compromissione epatica

Per la compromissione epatica, non è necessaria una modifica della dose, in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa, definita sulla base dei criteri del National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)- (vedere paragrafo 5.2):

- lieve: bilirubina totale (TB) \leq limite superiore al normale (ULN), aspartate aminotransferasi (AST) $>$ ULN o $ULN < TB \leq 1.5 \times ULN$, qualsiasi AST
- moderata: $1.5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$, qualsiasi AST
- severa: $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$, qualsiasi AST

Popolazione pediatrica

In bambini e ragazzi di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di Erivedge non è stata stabilita.

Per motivi di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3), questo medicinale non deve essere usato in bambini e ragazzi di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Erivedge è per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere con dell'acqua, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Le capsule non devono essere aperte, al fine di evitare l'esposizione involontaria per i pazienti e gli operatori sanitari.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in stato di gravidanza o che allattano con latte materno (vedere paragrafi 4.4. e 4.6).
- Donne in età fertile che non soddisfino le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge (vedere paragrafi 4.4 and 4.6).
- La co-somministrazione del rimedio dell'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Morte embrio-fetale o severe malformazioni congenite

Erivedge, se somministrato in donne in stato di gravidanza, può causare morte embrio-fetale o severi difetti alla nascita, (vedere paragrafo 4.6). È stato dimostrato che gli inibitori della Hedgehog pathway, (vedere paragrafo 5.1), come vismodegib, sono embriotossici e/o teratogeni in varie specie animali e possono causare severe malformazioni comprese anomalie cranio-facciali, difetti della linea mediana e degli arti (vedere paragrafo 5.3). Erivedge non deve essere utilizzato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Criteri per la donna in età fertile

Nel Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge, si definisce una donna in età fertile come:

- una paziente di sesso femminile, sessualmente matura che
 - ha avuto le mestruazioni in qualunque momento nei precedenti 12 mesi consecutivi,
 - non precedentemente sottoposta ad ovariectomia bilaterale o a isterectomia, oppure non affetta da insufficienza ovarica precoce permanente, confermata da un ginecologo,
 - che non presenta il genotipo XY, sindrome di Turner o agenesia dell'utero,
 - è andata incontro ad una condizione di amenorrea a seguito di terapia antitumorale, incluso il trattamento con Erivedge.

Consulenza

Per la donna in età fertile

Erivedge è controindicato nella donna in età fertile che non soddisfi le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge.

Una donna in età fertile deve essere consapevole che:

- Erivedge espone l'embrione o il feto a rischio teratogeno,
- non deve assumere Erivedge se è in corso una gravidanza o se pianifica una gravidanza,
- deve avere un test di gravidanza con esito negativo, effettuato da un operatore sanitario nei 7 giorni precedenti il trattamento con Erivedge,
- il test di gravidanza effettuato durante il trattamento, deve dare esito negativo ogni mese, anche se ha sviluppato amenorrea,
- non deve iniziare una gravidanza durante l'assunzione di Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose,
- deve essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci,
- deve adottare 2 metodi contraccettivi raccomandati (vedere il paragrafo 'Contraccezione' di seguito e il paragrafo 4.6) mentre assume Erivedge, a meno che si impegni a non avere rapporti sessuali (astinenza);
- deve informare l'operatore sanitario se una delle seguenti condizioni si manifesta durante il trattamento e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose:
 - se inizia una gravidanza o se per qualsiasi motivo sospetta di aver iniziato una gravidanza,
 - se il ciclo mestruale atteso manca,
 - se ha interrotto le misure contraccettive a meno che non dichiari di non avere rapporti sessuali (astinenza),
 - se ha necessità di modificare le misure contraccettive durante il trattamento.
- non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose.

Per gli uomini

Vismodegib è presente nello sperma. Per evitare la potenziale esposizione del feto durante la gravidanza, il paziente di sesso maschile deve comprendere che:

- se ha rapporti sessuali non protetti con una donna in gravidanza, Erivedge espone l'embrione o il feto a rischio teratogeno,
- deve sempre adottare misure contraccettive efficaci (vedere il paragrafo 'Contraccezione' di seguito e il paragrafo 4.6),
- Il paziente dovrà informare il medico responsabile se durante il trattamento con Erivedge o nei 2 mesi successivi l'ultima assunzione della dose la sua partner dovesse iniziare una gravidanza.

Per il personale sanitario

Il personale sanitario deve informare i pazienti affinché comprendano e siano consapevoli di tutte le misure previste dal Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge.

Contracezione

Donne in età fertile

Durante la terapia con Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose, le pazienti di sesso femminile devono usare due metodi di contraccezione raccomandati, di cui un metodo contraccettivo altamente efficace e un metodo di barriera (vedere il paragrafo 4.6).

Uomini

I pazienti di sesso maschile devono sempre usare un profilattico (con spermicida, se possibile), anche in seguito a vasectomia, durante i rapporti sessuali con una partner di sesso femminile, per tutta la durata del trattamento con Erivedge e nei 2 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose. (vedere paragrafo 4.6).

Test di gravidanza

Le donne in età fertile dovranno essere sottoposte, da un operatore sanitario, a un test di gravidanza, il cui esito sarà convalidato da un medico, nei 7 giorni precedenti l'inizio della terapia e con cadenza mensile durante il trattamento. Il test di gravidanza deve avere una sensibilità minima di 25 mUI/ml, in accordo con la pratica locale. Le pazienti che manifestano una condizione di amenorrea in corso di trattamento con Erivedge devono continuare il monitoraggio mensile con i tests di gravidanza per tutta la durata del trattamento.

Prescrizione e limitazione della dispensazione del medicinale per le donne in età fertile

La prescrizione iniziale e la dispensazione di Erivedge devono avvenire entro un massimo di 7 giorni dalla data di esecuzione di un test di gravidanza con esito negativo (giorno di esecuzione del test di gravidanza = giorno 1). Le prescrizioni di Erivedge devono avere una durata massima di 28 giorni di trattamento e l'eventuale proseguimento deve richiedere una nuova prescrizione.

Materiale educativo

Al fine di evitare l'esposizione dell'embrione e del feto a Erivedge, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio fornirà aiuto agli operatori sanitari e ai pazienti con del materiale educativo (Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge), a sostegno delle avvertenze sui potenziali rischi associati all'uso di Erivedge.

Effetti sullo sviluppo post-natale

Nei pazienti pediatrici esposti a Erivedge sono state segnalate la saldatura precoce delle epifisi e pubertà precoce. A causa della lunga emivita di eliminazione del farmaco, questi eventi possono verificarsi o progredire dopo l'interruzione del trattamento con il farmaco. Nelle specie animali vismodegib ha mostrato di causare severe e irreversibili alterazioni della crescita dei denti (degenerazione/necrosi degli odontoblasti, formazione di cisti piene di liquido nella polpa dentale, ossificazione del canale radicolare ed emorragia) e chiusura della placca di accrescimento epifisaria. I risultati della saldatura precoce delle epifisi indicano un potenziale rischio di bassa statura e deformità dentali nei lattanti e nei bambini (vedere paragrafo 5.3).

Donazione di sangue

I pazienti non devono donare sangue durante l'assunzione di Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose.

Donazione del seme

I pazienti di sesso maschile non devono donare il seme durante il trattamento con Erivedge e per i 2 mesi successivi dopo l'ultima dose.

Interazioni

Il trattamento concomitante con forti induttori di CYP (es., rifampicina, carbamazepina o fenitoina) deve essere evitato, poiché non può essere escluso il rischio di diminuzione della concentrazione plasmatica e di riduzione dell'efficacia di Vismodegib (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni avverse cutanee severe

Durante l'uso di vismodegib, successivamente all'immissione in commercio, sono state osservate reazioni avverse cutanee severe (SCAR) potenzialmente letali, tra cui casi di sindrome di Stevens-Johnson/necrosi epidermica tossica (SJS/TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Se il paziente ha sviluppato una di queste reazioni con l'uso di vismodegib, il trattamento con questo medicinale non deve essere mai più ripreso.

Eccipienti

Le capsule di Erivedge contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di medicinali concomitanti con vismodegib

Non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra vismodegib ed agenti che aumentano il pH.

I risultati di uno studio clinico hanno dimostrato una diminuzione del 33% di vismodegib non legato, dopo 7 giorni di co-trattamento con 20 mg di rabeprazolo (un inibitore della pompa protonica), dato 2 ore prima di ogni somministrazione di vismodegib. E' improbabile che l'interazione sia clinicamente significativa.

Non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra vismodegib e inibitori del CYP450.

I risultati di uno studio clinico hanno dimostrato un aumento del 57% di vismodegib non legato dopo 7 giorni di co-trattamento con 400 mg di fluconazolo (un moderato inibitore del CYP2C9). E' improbabile che l'interazione sia clinicamente significativa.

In volontari sani, itraconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) 200mg/giorno, non ha influenzato la AUC_{0-24h} di vismodegib dopo 7 giorni di co-trattamento.

Non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra vismodegib e inibitori della glicoproteina-P (P-gp). In volontari sani, i risultati di uno studio clinico non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra vismodegib e itraconazolo (un potente inibitore della glicoproteina-P).

Quando vismodegib è somministrato con induttori di CYP (rifampicina, carbamazepina, fenitoina, erba di S. Giovanni), l'esposizione a vismodegib può essere ridotta (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Effetti di vismodegib su medicinali concomitanti

Contraccettivi steroidei

I risultati di uno studio di interazione farmacologica condotto in pazienti oncologici ha dimostrato che l'esposizione sistemica a etinil estradiolo e a noretindrone non viene modificata quando somministrati insieme a vismodegib. Comunque, lo studio di interazione è durato solo 7 giorni e non si può escludere che, per trattamenti di maggiore durata, vismodegib sia un induttore di enzimi che metabolizzano i contraccettivi steroidei. L'induzione enzimatica può causare una riduzione dell'esposizione sistemica ai contraccettivi steroidei e quindi una ridotta efficacia contraccettiva.

Effetti su enzimi specifici e trasportatori

Studi *in vitro* indicano che vismodegib ha, potenzialmente, la capacità di inibire la proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP, *breast cancer resistance protein*). Non sono disponibili dati di interazione *in vivo*. Non si può escludere che vismodegib possa favorire l'incremento dell'esposizione ai medicinali trasportati da questa proteina, come rosuvastatina, topotecan e sulfasalazina. Il trattamento concomitante deve essere effettuato con cautela e possono essere necessarie delle modifiche alla dose.

Non sono attese interazioni farmacocinetiche clinicamente significative tra vismodegib e substrati del CYP450. *In vitro*, CYP2C8 è risultata l'isoforma di CYP più sensibile all'inibizione da parte di vismodegib. Comunque, i risultati di uno studio di interazione farmacologica condotto su pazienti oncologici hanno dimostrato che l'esposizione sistemica a rosiglitazone (un substrato di CYP2C8) non risulta alterata quando è somministrato in concomitanza con vismodegib. Pertanto, *in vivo*, l'inibizione degli enzimi CYP da parte di vismodegib può essere esclusa.

In vitro, vismodegib è un inibitore di OATP1B1. Non si può escludere che vismodegib possa aumentare l'esposizione ai substrati di OATP1B1, ad es., bosentan, ezetimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan e statine. In particolare, si deve usare cautela se vismodegib è somministrato in combinazione con qualsiasi statina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile.

Poiché vismodegib può causare morte embrio-fetale o severi difetti alla nascita, le donne che assumono Erivedge non devono essere in stato di gravidanza o iniziare una gravidanza durante il trattamento e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'assunzione di Erivedge è controindicata nelle donne in età fertile che non soddisfino le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza di Erivedge.

In caso di gravidanza o di assenza del ciclo mestruale

Nel caso in cui la paziente sia in stato di gravidanza, salti un ciclo mestruale o sospetti, per qualsiasi ragione, di essere in stato di gravidanza, deve avvisare immediatamente il medico. L'assenza persistente del ciclo mestruale durante il trattamento con Erivedge deve essere considerata un indicatore di gravidanza fino alla valutazione medica ed alla eventuale conferma.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Donne in età fertile

La donna in età fertile deve essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci. Durante la terapia con Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose, deve usare due metodi di contraccezione raccomandati, di cui un metodo contraccettivo altamente efficace e un metodo di barriera.

Una donna in età fertile, con ciclo mestruale irregolare o amenorrea, deve seguire tutte le indicazioni per una contraccezione efficace.

Uomini

Vismodegib è presente nello sperma. Per evitare una potenziale esposizione del feto durante la gravidanza, i pazienti di sesso maschile devono sempre usare un profilattico (con spermicida, se possibile), anche in seguito a vasectomia, durante i rapporti sessuali con una partner di sesso femminile, per tutta la durata del trattamento con Erivedge e nei 2 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose.

I metodi di contraccezione altamente efficaci e raccomandati sono i seguenti raccomandati sono :

- Iniezione ormonale a rilascio prolungato (depot),
- Sterilizzazione tubarica,
- Vasectomia,
- Dispositivo intrauterino (IUD).

I metodi di barriera raccomandati sono i seguenti: raccomandati sono :

- Ogni preservativo maschile (con spermicida, se possibile),
- Diaframma (con spermicida, se possibile).

Gravidanza

Erivedge, se somministrato a donne in stato di gravidanza, può causare morte embrio-fetale o severi difetti alla nascita (vedere paragrafo 4.4). È stato dimostrato che gli inibitori della Hedgehog pathway (vedere paragrafo 5.1), come vismodegib, sono embriotossici e/o teratogeni in varie specie animali e possono causare severe malformazioni comprese anomalie cranio-facciali, della linea mediana e degli arti (vedere paragrafo 5.3). In caso di gravidanza in una donna in terapia con Erivedge, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Allattamento

La quantità di vismodegib escreta nel latte materno non è nota. A causa del potenziale rischio di gravi difetti dello sviluppo, le pazienti non devono allattare con latte materno durante l'assunzione di Erivedge e nei 24 mesi successivi l'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

La fertilità nelle donne può essere compromessa dal trattamento con Erivedge (vedere paragrafo 5.3). Non è noto se la compromissione della fertilità femminile sia reversibile. Inoltre, è stata osservata amenorrea negli studi clinici in donne in età fertile (vedere paragrafo 4.8). Le strategie di conservazione della fertilità devono essere discusse con le donne in età fertile prima dell'inizio del trattamento con Erivedge.

Non è attesa compromissione della fertilità negli uomini (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Erivedge non altera, o altera in modo trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) al farmaco più comuni che si sono manifestate in una percentuale $\geq 30\%$ dei pazienti, sono state spasmi muscolari (74,6%), alopecia (65,9%), disgeusia (58,7%), perdita di peso diminuito (50,0%), stanchezza (47,1%), nausea (34,8%) e diarrea (33,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate nella sottostante Tabella 1, secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e per frequenza assoluta.

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100, < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Molto rara ($< 1/10.000$)

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Sulla base della frequenza, all'interno di ogni raggruppamento, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

La sicurezza di Erivedge è stata valutata in studi clinici con 138 pazienti in trattamento per il carcinoma basocellulare in stadio avanzato (aBCC) che include sia il BCC metastatico (mBCC) che il BCC localmente avanzato (laBCC). In quattro studi clinici di fase 1 e 2, in aperto, i pazienti sono stati trattati con almeno una dose di Erivedge in monoterapia a dosi ≥ 150 mg. Negli studi clinici dosi > 150 mg non hanno mostrato concentrazioni plasmatiche superiori e i pazienti trattati con dosi > 150 mg sono stati inclusi nelle analisi. La sicurezza è stata inoltre valutata in uno studio successivo all'approvazione che ha incluso 1215 pazienti affetti da aBCC valutabili per la sicurezza e trattati con

150 mg. In generale, il profilo di sicurezza osservato si è mostrato consistente sia in pazienti con mBCC che con laBCC e tra gli studi, come illustrato di seguito.

Tabella 1 ADR che si manifestano in pazienti trattati con vismodegib

MedDRA SOC	Molto comune	Comune	Frequenza non nota
Patologie endocrine			pubertà precoce ****
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	appetito ridotto	disidratazione	
Patologie del sistema nervoso	disgeusia ageusia	ipogeusia	
Patologie gastrointestinali	nausea diarrea stipsi vomito dispepsia	dolore addominale superiore dolore addominale	
Patologie epatobiliari		enzimi epatici aumentati**	danno epatico da farmaci*****
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	alopecia prurito eruzione cutanea	madarosi crescita anomala dei peli o dei capelli	sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)*****
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	spasmi muscolari artralgia dolore a un arto	dolore dorsale dolore toracico muscolo-scheletrico mialgia dolore al fianco dolore muscoloscheletrico creatinfosfochinasi ematica aumentata***	Saldatura precoce delle epifisi****

MedDRA SOC	Molto comune	Comune	Frequenza non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	amenorrea*		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	peso diminuito stanchezza dolore	astenia	

Il report è basato sulle reazioni avverse di tutti i gradi definiti secondo i Criteri della Terminologia Comune del National Cancer Institute v 3.0, tranne quando noti.

* Di 138 pazienti affetti da BCC in stadio avanzato, 10 erano donne in età fertile. Tra queste donne è stata osservata amenorrea in 3 pazienti (30%).

MedDRA = Dizionario medico per le attività regolatorie.

**Comprende i termini preferiti (preferred terms): prova di funzionalità epatica anormale, bilirubina ematica aumentata, gamma-glutamyl transferasi aumentata, aspartato aminotrasferasi aumentata, fosfatasi alcalina aumentata, enzimi epatici aumentati

***Osservato in soggetti afferenti a uno studio successivo all'approvazione, condotto su 1215 pazienti valutabili per la sicurezza.

****Sono stati osservati casi individuali in pazienti con medulloblastoma durante l'uso successivo all'immissione in commercio (vedere paragrafo 4.4).

*****Sono stati osservati casi di danno epatico da farmaci in pazienti durante l'uso successivo all'immissione in commercio.

*****Sono stati osservati casi di SCAR (tra cui SJS/TEN, DRESS e AGEP) in pazienti durante l'uso successivo all'immissione in commercio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Erivedge è stato somministrato a dosi 3,6 volte più alte della dose giornaliera raccomandata di 150 mg. In questi studi clinici non sono stati osservati aumenti della concentrazione plasmatica di vismodegib o della tossicità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XJ01.

Meccanismo di azione

Vismodegib è una piccola molecola disponibile per somministrazione orale, che inibisce la Hedgehog pathway. Il segnale della Hedgehog pathway attraverso la proteina transmembrana chiamata *Smoothed* (SMO – *Smoothed transmembrane protein*) porta all'attivazione e alla localizzazione nucleare dei fattori di trascrizione dell'Oncogene Associato al Glioma (GLI) e l'induzione dei geni bersaglio di Hedgehog. Molti di questi geni sono coinvolti nella proliferazione, sopravvivenza e differenziazione. Vismodegib si lega e inibisce la proteina SMO bloccando la trasduzione del segnale di Hedgehog.

Efficacia clinica e sicurezza

Lo studio registrativo ERIVANCE BCC (SHH4476g) è uno studio internazionale, a braccio singolo, multicentrico, in aperto, a 2 coorti. Il BCC metastatico è stato definito come BCC che si sia esteso oltre la cute fino ad altre parti dell'organismo, inclusi linfonodi, polmoni, ossa e/o organi interni. I pazienti affetti da laBCC sviluppano lesioni cutanee in zone in cui non è possibile procedere con la

chirurgia (inoperabili, recidive multiple laddove non è possibile intervenire con resezione curativa o casi in cui l'intervento chirurgico porterebbe a delle sostanziali deformità o morbilità) e per le quali la radioterapia si è rivelata inefficace, controindicata o inappropriata. Prima dell'arruolamento nello studio la diagnosi di BCC è stata confermata dall'istologia. I pazienti con sindrome di Gorlin che manifestavano almeno una lesione da aBCC e soddisfacevano i criteri di inclusione erano eleggibili a partecipare allo studio. I pazienti sono stati trattati con una dose orale giornaliera di Erivedge 150 mg.

L'età mediana della popolazione valutabile per efficacia era di 62 anni (il 46 % aveva almeno 65 anni d'età), per il 61% composta da pazienti maschi e per il 100% da pazienti bianchi.

Nella coorte mBCC, il 97% dei pazienti era stato sottoposto a terapie precedenti, incluse chirurgia (97%), radioterapia (58%) e terapie sistemiche (30%). Nella coorte laBCC (n=63), il 94% dei pazienti era stato sottoposto a terapie precedenti, inclusa chirurgia (89%), radioterapia (27%) e terapie sistemiche/topiche (11%). La durata mediana del trattamento è stata di 12,9 mesi (intervallo tra 0,7 e 47,8 mesi).

L'endpoint primario era l'*objective response rate* (ORR) come valutato dal Comitato di revisione indipendente (*Independent Review Facility*, IRF) e come riassunto nella Tabella 2. La risposta obiettiva è stata definita come risposta completa o parziale determinata da due valutazioni consecutive a distanza di almeno 4 settimane. Nella coorte mBCC, la risposta al tumore è stata valutata secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.0. Nella coorte laBCC la risposta al tumore è stata valutata sulla base della valutazione visiva del tumore esterno e all'ulcerazione, le immagini del tumore (dove possibile) e la biopsia del tumore. Nella coorte laBCC, un paziente veniva considerato responsivo se rientrava in almeno uno dei seguenti criteri e non manifestava nessuna progressione: (1) ≥ 30 % riduzione delle dimensioni delle lesioni [somma del diametro più lungo (SDL)], dal basale nelle lesioni target valutate mediante radiografia; (2) ≥ 30 % di riduzione nella SLD dal basale in dimensioni esternamente visibili delle lesioni target; (3) risoluzione completa dell'ulcerazione in tutte le lesioni target. I dati chiave sono riassunti nella Tabella 2.

Table 2 Risultati di Efficacia di Erivedge nello studio SHH4476g (controllo (*follow-up*) IRF a 21 mesi e valutazione sperimentatori a 39 mesi dall'arruolamento dell'ultimo paziente): pazienti valutabili per l'efficacia^{*,†}

	Valutazione IRF		Valutazione sperimentatori	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Pazienti responsivi	11 (33.3 %)	30 (47.6%)	16 (48.5 %)	38 (60.3 %)
IC 95 % per la risposta globale	(19.2%, 51.8%)	(35.5 %, 60.6%)	(30.8%, 66.2 %)	(47.2 %, 71.7 %)
Risposta completa	0	14 (22.2%)	0	20 (31.7%)
Risposta parziale	11 (33.3%)	16 (25.4%)	16 (48.5%)	18 (28.6%)
Malattia stabile	20	22	14	15
Progressione della malattia [‡]	1	8	2	6
Durata mediana della risposta (mesi)	7.6	9.5	14.8	26.2
(IC 95% :)	(5.5, 9.4)	(7.4, 21.4)	(5.6, 17.0)	(9.0, 37.6)
Mediana della Sopravvivenza Libera da Progressione (mesi)	9.5	9.5	9.3	12.9
(95% IC)	(7.4,11.1)	(7.4, 14.8)	(7.4, 16.6)	(10.2, 28.0)
Mediana della Sopravvivenza Globale (mesi)			33.4	NE
(95% IC)			(18.1, NE)	(NE, NE)
% di sopravvivenza ad 1 anno			78.7%	93.2%
(95% IC)			(64.7, 92.7)	(86.8, 99.6)

NE = non raggiunto.

* Con popolazione di pazienti valutabili per l'efficacia si intendono tutti i pazienti arruolati, trattati con qualsiasi quantità di Erivedge e per i quali la revisione del tessuto di archivio o della biopsia basale resa dal patologo indipendente sia compatibile con BCC.

† I dati non valutabili/mancanti comprendevano 1 paziente con mBCC e 4 pazienti con laBCC.

‡ Nella coorte laBCC, la progressione è definita da uno qualsiasi dei seguenti criteri: (1) ≥ 20 % di aumento della somma del diametro più lungo (SLD) dal nadir nelle lesioni target (valutato radiograficamente o mediante la dimensione visibile esternamente), (2) nuova ulcerazione di lesioni target che persiste senza evidenza di guarigione per almeno 2 settimane, (3) nuove lesioni all'esame radiografico o fisico, (4) progressione di lesioni non-target secondo i criteri RECIST.

**54 % dei pazienti con laBCC non avevano evidenze istopatologiche di BCC dopo 24 settimane.

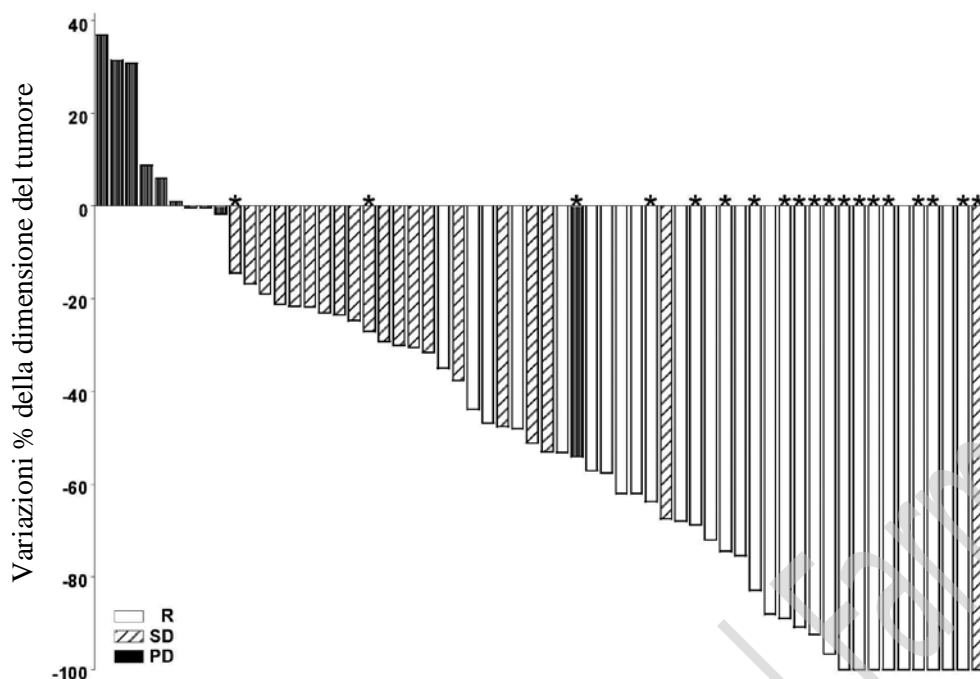
Come mostrato nei grafici a cascata delle figure 1 e 2, che mostrano la riduzione massima nelle lesioni target per ogni paziente, la maggior parte dei pazienti, in entrambe le coorti, ha mostrato riduzione del tumore secondo la valutazione dell'IRF.

Figura 1 SHH4476g Coorte BCC metastatico



Nota: la dimensione del tumore è basata sulla somma dei diametri più lunghi delle lesioni target. PD= progressione della malattia, SD= malattia stabile, PR= risposta parziale. 3 pazienti hanno mostrato una variazione percentuale migliore della dimensione del tumore pari a 0 e, nella figura, sono rappresentati dalle barre positive minime. Quattro pazienti sono stati esclusi dalla figura: 3 pazienti con malattia stabile sono stati valutati solo sulla base delle lesioni non target e 1 paziente è risultato non valutabile.

Figura 2 SHH4476g Coorte BCC localmente avanzato



Nota: la dimensione del tumore è basata sulla somma dei diametri più lunghi delle lesioni target. PD = progressione della malattia, SD = malattia stabile, R = risposta, * = risoluzione completa della o delle ulcerazioni. La valutazione della risposta era basata su un *endpoint* composito definito come sopra. Quattro pazienti non disponevano di misurazioni delle lesioni e non sono stati inclusi nel grafico.

Tempo per la massima riduzione del tumore

Fra i pazienti che hanno ottenuto una riduzione del tumore, il tempo mediano per la massima riduzione del tumore è stato di 5,6 e 5,5 mesi, rispettivamente, per i pazienti con laBCC e mBCC, sulla base della valutazione dell'IRF. Secondo la valutazione dello sperimentatore, il tempo mediano per la massima riduzione del tumore è stato di 6,7 e 5,5 mesi, rispettivamente, per i pazienti con laBCC e mBCC.

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio approfondito sul QTc in 60 pazienti sani, le dosi terapeutiche di Erivedge non hanno mostrato effetti sull'intervallo QTc.

Risultati dello studio successivo all'approvazione

Nel periodo successivo all'approvazione è stata condotta una sperimentazione clinica di fase II, in aperto, non comparativa e multicentrica (MO25616) su 1232 pazienti con BCC avanzato, di cui 1215 valutabili per l'efficacia e la sicurezza e affetti da laBCC (n = 1119) o mBCC (n = 96). Con "laBCC" si intendevano lesioni cutanee non adatte alla chirurgia (inoperabili o per le quali l'intervento chirurgico avrebbe potuto determinare deformità sostanziali) e per le quali la radioterapia si era rivelata inefficace o controindicata. Con BCC metastatico si intendeva la presenza di metastasi a distanza confermate dall'esame istologico. La diagnosi di BCC è stata confermata tramite esame istologico prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti sono stati trattati con una somministrazione orale giornaliera di Erivedge alla dose di 150 mg.

L'età mediana di tutti i pazienti era di 72 anni. La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (57%); l'8% era affetto da mBCC, mentre il 92% da laBCC. Nella coorte metastatica, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a trattamenti precedenti, tra cui chirurgia (91%), radioterapia (62%) e terapia sistemica (16%). Nella coorte localmente avanzata, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a trattamenti precedenti, tra cui chirurgia (85%), radioterapia (28%) e terapia sistemica (7%). La durata mediana del trattamento di tutti i pazienti è stata di 8,6 mesi (range 0-44,1).

Tra i pazienti della popolazione valutabile per l'efficacia, con malattia misurabile e confermata dall'esame istologico, il 68,5% e il 36,9%, rispettivamente, delle coorti laBCC e mBCC hanno risposto al trattamento secondo i criteri RECIST v1.1. Tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta confermata (parziale o completa), la durata mediana della risposta è stata di 23,0 mesi (IC al 95%: 20,4; 26,7) nella coorte laBCC e di 13,9 mesi (IC al 95%: 9,2; non stimabile) nella coorte mBCC. Nel 4,8% e nel 33,4% dei pazienti, rispettivamente, delle coorti mBCC e laBCC, è stata ottenuta una risposta completa. Nel 32,1% e nel 35,1% dei pazienti, rispettivamente, delle coorti mBCC e laBCC, è stata ottenuta una risposta parziale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha revocato l'obbligo di presentare i risultati di studi condotti con Erivedge in tutti i sottoinsiemi della popolazione pediatrica con carcinoma basocellulare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Erivedge è un composto altamente permeabile con una bassa solubilità in acqua (BCS Classe 2). La media (CV %) della biodisponibilità assoluta della dose singola di Erivedge è del 31,8 (14,5) %. L'assorbimento è saturabile come dimostrato dal mancato aumento di esposizione proporzionale alla dose, dopo la somministrazione della singola dose di 270 mg e 540 mg di Erivedge. In condizioni cliniche rilevanti (stato stazionario/*steady state*), la farmacocinetica di vismodegib non è modificata dal cibo. Pertanto, Erivedge può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di vismodegib è basso ed è compreso in un intervallo (*range*) tra 16,4 e 26,6L. *In vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, il legame di vismodegib alle proteine plasmatiche umane è alto (97 %). Vismodegib si lega sia all'albumina sierica umana sia all'alfa-1-glicoproteina acida (AAG). *In vitro*, a concentrazioni clinicamente rilevanti, il legame all'AAG è saturabile. *Ex vivo*, il legame alle proteine plasmatiche umane è > 99 %. Le concentrazioni di vismodegib sono fortemente correlate ai livelli di AAG, mostrano fluttuazioni parallele di AAG e vismodegib totale nel tempo e livelli di vismodegib non legato costantemente bassi.

Biotrasformazione

Vismodegib viene eliminato lentamente con una combinazione di metabolismo ed escrezione del farmaco non metabolizzato. Vismodegib è prevalente nel plasma, con concentrazioni che rappresentano oltre il 98 % della concentrazione totale circolante (inclusi i metaboliti associati). Nell'uomo, le vie metaboliche di vismodegib comprendono ossidazione, glucuronidazione e un taglio (*cleavage*) non comune dell'anello piridinico. *In vivo*, il CYP2C9 sembra, in parte, contribuire al metabolismo di vismodegib.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di una dose radiomarcata, vismodegib viene assorbito ed eliminato lentamente da una combinazione di metabolismo ed escrezione del farmaco non metabolizzato, la maggior parte del quale viene riscontrata nelle feci (82 % della dose somministrata), con il 4,4 % della dose somministrata rilevata nelle urine. Vismodegib e i relativi prodotti metabolici vengono eliminati prevalentemente per via epatica.

Dopo la monosomministrazione giornaliera continuativa, la farmacocinetica di vismodegib sembra essere non lineare a causa dell'assorbimento saturabile e del legame a proteine saturabili. Dopo una singola somministrazione orale vismodegib ha un'emivita finale di circa 12 giorni.

L'emivita apparente di vismodegib allo stato stazionario (*steady state*) è stimata essere di 4 giorni con la somministrazione giornaliera continua. Dopo una somministrazione giornaliera continua c'è un accumulo pari a 3 volte la concentrazione plasmatica totale di vismodegib.

In vitro, vismodegib inibisce UGT2B7 e non si può escludere che *in vivo* l'inibizione avvenga nell'intestino.

Popolazioni speciali

Anziani

Vi sono dati limitati sui pazienti anziani. Negli studi clinici sull'aBCC, circa il 40 % dei pazienti era in età geriatrica (≥ 65 anni). Le analisi di farmacocinetica sulla popolazione suggeriscono che allo stato stazionario (*steady state*) l'età non abbia un effetto clinicamente significativo sulla concentrazione di vismodegib.

Sesso

Sulla base di un confronto di dati di farmacocinetica su una popolazione di 121 uomini e 104 donne, non è stato dimostrato che il sesso influenzi il comportamento farmacocinetico di vismodegib.

Etnia

Sono disponibili dati limitati su pazienti di etnia non-Caucasica. Poiché il numero di soggetti non Caucasici era inferiore al 3% della popolazione totale (6 Neri e 219 Caucasici), l'etnia non è stata valutata come variabile dell'analisi covariata nella valutazione farmacocinetica della popolazione.

Compromissione renale

L'escrezione renale di vismodegib somministrato per via orale è bassa. Pertanto, è improbabile che una lieve e moderata compromissione renale abbia un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vismodegib. Sulla base di un'analisi farmacocinetica in una popolazione di pazienti con compromissione renale lieve (CrCl BSA-indicizzata da 50 a 80 ml/min, n = 58) e moderata (CrCl 30 a 50 ml/min, n = 16), la compromissione renale lieve e moderata non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di vismodegib (vedere paragrafo 4.2). Sono disponibili pochi dati in pazienti con compromissione renale severa.

Compromissione epatica

Le principali vie di eliminazione di vismodegib coinvolgono il metabolismo epatico e la secrezione biliare / intestinale. In uno studio clinico su pazienti con compromissione epatica (il grado di compromissione dei soggetti era basato sui livelli di bilirubina totale e AST), dopo dosi multiple di vismodegib, è stato dimostrato che nei pazienti con compromissione epatica lieve (criteri NCI-ODWG, n = 8), moderata (criteri NCI-ODWG, n = 6), e severa (criteri NCI-ODWG, n = 3), il profilo farmacocinetico di vismodegib era paragonabile a quello dei soggetti con funzionalità epatica normale (n = 9) (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici non sono sufficienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza preclinico di Erivedge è stato valutato in topi, ratti e cani.

Tossicità con dosi ripetute

In generale, in studi clinici di tossicità con dosi ripetute in ratti e cani, la tollerabilità di Erivedge era limitata a manifestazioni di tossicità non specifiche, compresi diminuzione dell'aumento ponderale e del consumo di cibo.

Ulteriori risultati ad esposizioni clinicamente rilevanti comprendevano alterazioni delle feci, contrazioni dei muscoli scheletrici o tremori, alopecia, tumefazione, ipercheratosi follicolare e infiammazione dei cuscinetti carnosì delle zampe, colesterolo LDL e HDL aumentati. In alcuni cani, ad esposizioni clinicamente rilevanti, è stata osservata una diminuzione dell'ematocrito e della conta delle piastrine; tuttavia, non vi sono evidenze di un effetto primario sul midollo osseo negli animali coinvolti.

Carcinogenicità

Sono stati condotti studi di carcinogenicità in topi e ratti. Il potenziale carcinogenico è stato identificato solamente nei ratti ed era limitato a tumori benigni del follicolo pilifero, inclusi pilomatrixoma e cheratoacantoma, rispettivamente, a $\geq 0,1$ volte e $\geq 0,6$ volte dell' AUC(0-24h), allo stato stazionario (*stato stazionario*), della dose raccomandata nell'uomo. Non sono stati identificati tumori maligni in nessuna delle specie testate. Negli studi clinici con Erivedge, non sono stati osservati tumori benigni del follicolo pilifero e la rilevanza di questi risultati nell'uomo non è certa.

Mutagenicità

Tei saggi *in vitro*, non sono state osservate evidenze di genotossicità (test di mutagenesi basati sul sistema della reversione batterica [Ames] e nei saggi di aberrazione cromosomica nei linfociti umani), né nel saggio *in vivo* del micronucleo nel midollo osseo di ratto.

Fertilità

In ratti trattati con vismodegib, nello studio di 26 settimane sulla fertilità, sono stati osservati significativi aumenti del peso assoluto delle vescicole seminali e riduzioni del peso assoluto della prostata. Inoltre, il rapporto tra peso dell'organo e peso corporeo è risultato significativamente aumentato per l'aumento dell'epididimo, della cauda dell'epididimo, dei testicoli e delle vescicole seminali. Nello stesso studio non ci sono stati rilevamenti istopatologici negli organi riproduttivi maschili e non vi sono stati effetti sui parametri di fertilità maschile, compresa la percentuale di motilità spermatica, osservata a 100 mg/kg/die, al termine della fase di somministrazione o di recupero (corrispondente a 1,3 volte l' AUC0-24h allo stato stazionario (*stato stazionario*), alla dose raccomandata nell'uomo). Inoltre, in studi di tossicità generale con vismodegib, per periodi fino a 26 settimane, condotti su ratti e cani sessualmente maturi, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi maschili.

Non è stato stabilito se l'aumento della degenerazione delle cellule germinali e l'ipospermia osservati in cani sessualmente immaturi trattati nello studio di tossicità generale di 4 settimane a ≥ 50 mg/kg/die, fossero correlati al trattamento con vismodegib.

Nello studio di 26 settimane sulla fertilità in ratti trattati con vismodegib, sono stati osservati effetti correlati a vismodegib sugli organi riproduttivi femminili a dosi di 100 mg/kg/die, immediatamente dopo l'interruzione del trattamento, compresi diminuzione degli impianti, aumento della percentuale della perdita di pre-impianto e numero ridotto di genitrici con embrioni vivi. Risultati simili non sono stati ottenuti dopo il periodo di recupero di 16 settimane. Non sono state osservate modifiche istopatologiche correlate. L'esposizione di ratti femmina a 100 mg/kg corrisponde a 1,2 volte l' AUC0-24h allo stato stazionario, alla dose raccomandata nell'uomo. Inoltre, nello studio di 26 settimane sulla tossicità generale di vismodegib, è stata osservata una diminuzione del numero di corpi lutei alla dose di 100 mg/kg/die; questo effetto si è dimostrato non reversibile entro il termine del periodo di recupero di 8 settimane.

Teratogenicità

In uno studio di sviluppo embrio-fetale in cui femmine di ratto gravide sono state trattate con vismodegib ogni giorno durante l'organogenesi, vismodegib ha attraversato la placenta ed è risultato estremamente tossico per il feto.

Nei feti sono state osservate malformazioni, comprese anomalie cranio-facciali, perineo aperto e dita assenti e/o fuse, a una dose corrispondente al 20 % dell'esposizione tipica allo stato stazionario (*steady state*); inoltre, a dosi più elevate è stata riscontrata un'incidenza di mortalità embrionale del 100%.

Sviluppo post-natale

Non sono stati condotti studi mirati per verificare la potenziale influenza di vismodegib sullo sviluppo post-natale. Tuttavia, i rischi di sviluppo post-natale sono rappresentati da alterazioni irreversibili della crescita dei denti e dalla chiusura prematura del disco epifisario del femore, effetti osservati sui ratti, in studi di tossicità ad esposizioni clinicamente rilevanti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio laurilsolfato
Povidone (K29/32)
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Talco
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone-HDPE con chiusura di sicurezza a prova di bambino, contenente 28 capsule rigide. Il materiale del tappo del flacone è polipropilene. Il rivestimento del tappo è un film di alluminio rivestito di cartone cerato. Ogni confezione contiene un flacone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato alla fine del trattamento deve essere smaltito dal paziente in accordo alle normative locali (se possibile, ad esempio, restituendo le capsule al farmacista o al medico).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/848/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 12 Luglio 2013

Data dell'ultimo rinnovo: 26 Maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione di uno PSUR e l'aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere presentati contemporaneamente.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità Nazionale competente:

- La parte nazionale della Nota Informativa Importante diretta al personale medico
- La metodologia per raccogliere informazioni sull'uso di Erivedge e sulla conformità con il programma di farmacovigilanza per la gravidanza e la sua efficacia.

- Il formato ed il contenuto del materiale per il personale medico e per il paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà distribuire una Nota Informativa Importante Diretta al personale medico al lancio del prodotto, che dovrà contenere quanto segue:

- Un testo comune come concordato con il Rapporteur
- Requisiti specifici nazionali come concordato con l'Autorità Nazionale Competente concernenti:
 - La distribuzione del prodotto
 - Le misure per assicurare che tutte le opportune azioni siano state intraprese prima che Erivedge sia prescritto e dispensato

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve costantemente assicurarsi che a tutti i medici che ci si aspetta prescrivano Erivedge siano forniti quanto segue:

Informazioni sul prodotto

Scheda promemoria per il personale medico
Materiale educativo per il paziente, ad es., Brochure
Linee guida per la consulenza al paziente

Scheda promemoria per il personale medico deve contenere i seguenti elementi chiave

- Obblighi del personale medico in relazione alla prescrizione di Erivedge
 - La necessità di fornire dei consigli esaurienti ed assistenza ai pazienti
 - Assicurarsi che i pazienti siano capaci di attenersi agli obblighi per l'uso sicuro di Erivedge
 - Il bisogno di fornire ai pazienti il materiale educativo e la scheda promemoria
- Informazione per le donne in età fertile
 - La necessità di effettuare test di gravidanza mensili anche in caso di amenorrea
 - La necessità di utilizzare adeguate misure contraccettive durante il trattamento con Erivedge e per i 24 mesi successivi
 - Non allattare durante il trattamento con Erivedge e per i 24 mesi successivi
- Informazioni per gli uomini
 - La necessità di usare il profilattico con una partner di sesso femminile, durante il trattamento con Erivedge e per i 2 mesi successivi
 - Non donare lo sperma durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'ultima dose
- La necessità di dire ai pazienti di riferire immediatamente al medico in caso di sospetta gravidanza in una paziente di sesso femminile, o nella partner di un paziente di sesso maschile
 - Il personale medico deve verificare l'eventuale stato di gravidanza, informare la paziente sul rischio teratogenico ed inviare la paziente ad un medico specialista per una consulenza
 - Il personale medico deve riferire le gravidanze confermate al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
- Ricordare ai pazienti di restituire le capsule inutilizzate alla fine del trattamento (le istruzioni dipenderanno dalle normative locali)

- Ricordare ai pazienti di non donare il sangue durante il trattamento e per 24 mesi dopo l'ultima dose

Linee guida per la consulenza al paziente

- Le linee guida per la consulenza al paziente possono essere usate come guida per i medici per informare ed educare i pazienti sui rischi teratogeni di Erivedge

Il materiale educativo per il paziente, es., Brochure di Erivedge, deve contenere i seguenti elementi chiave

- Informazioni per i pazienti sui rischi teratogenici associati con Erivedge ed il bisogno di evitare l'esposizione fetale
- La necessità di un'adeguata contraccezione e la definizione di adeguata contraccezione
- Adattamenti nazionali o altri specifici adattamenti per una prescrizione di Erivedge da dispensare
- Non dare Erivedge a nessun'altra persona
- Informazioni sull'eliminazione del medicinale indesiderato
- La necessità di tenere le capsule di Erivedge lontano dalla vista e dalla portata dei bambini
- Che il paziente non deve donare il sangue durante il trattamento e per 24 mesi dopo l'ultima dose
- Che la paziente non deve allattare con latte materno durante il trattamento e per 24 mesi dopo l'ultima dose
- Che il paziente deve comunicare al medico ogni evento avverso
- Informazioni per le donne in età fertile
 - Descrizione del programma di prevenzione della gravidanza
 - La necessità di misure contraccettive adeguate durante il trattamento e per 24 mesi dopo il trattamento con Erivedge
 - Test di gravidanza sotto supervisione medica entro un massimo di 7 giorni precedenti l'inizio del trattamento, e mensilmente durante il trattamento
 - La necessità di interrompere Erivedge immediatamente se si sospetta una gravidanza
 - La necessità per il paziente di riferire immediatamente al medico una sospetta gravidanza
- Informazioni per gli uomini
 - La necessità di usare il profilattico se la sua partner è in stato di gravidanza o se è una donna in età fertile (anche se l'uomo è stato sottoposto a vasectomia), durante il trattamento con Erivedge e nei 2 mesi successivi
 - Che se la sua partner inizia una gravidanza deve riferirlo immediatamente al medico responsabile del trattamento
 - Non donare lo sperma durante il trattamento e per 2 mesi dopo l'ultima dose