

# VODIČ ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O PROGRAMU SPRJEČAVANJA TRUDNOĆE KOD PRIMJENE LIJEKA ERIVEDGE (vismodegib)

Ovaj vodič *predstavlja* edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Erivedge (vismodegib) u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za Erivedge (vismodegib). Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

## SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMALIZACIJU

Ovaj vodič sadrži samo sažetak nekih od najvažnijih informacija o rizicima od teratogenih učinaka povezanih s primjenom lijeka Erivedge.

Program sprječavanja trudnoće (engl. *Pregnancy Prevention Programme*, PPP) kod primjene ovog lijeka osmišljen je kako bi zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima pružio informacije i potporu za sigurnu i pravilnu primjenu lijeka s obzirom na teratogenost.

### **Erivedge je kontraindiciran**

- u bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- u trudnica i dojilja
- u žena reproduktivne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge
- kod istodobne primjene gospine trave (*Hypericum perforatum*)

Ako se primjenjuje u trudnica, Erivedge može uzrokovati smrt embrija/fetusa ili teške prirođene mane.

Pokazalo se da su inhibitori signalnog puta *Hedgehog*, poput vismodegiba, embriotoksični i/ili teratogeni u brojnih životinjskih vrsta te mogu uzrokovati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja središnje linije i oštećenja ekstremiteta.

Erivedge se ne smije primjenjivati u trudnoći.

## **ULOGA LIJEČNIKA KOJI PROPISUJE LIJEK U PROGRAMU SPRJEČAVANJA TRUDNOĆE KOD PRIMJENE LIJEKA ERIVEDGE**

Vaša dužnost kao liječnika koji propisuje lijek je sljedeća:

- Educirati bolesnike o rizicima od teratogenih učinaka povezanim s izlaganjem lijeku Erivedge tijekom trudnoće.
- Savjetovati bolesnike o kontracepciji ili se pobrinuti da ih o tome savjetuje odgovarajući specijalist.
- Pobrinuti se da svi bolesnici ispune i potpišu Obrazac potvrde o savjetovanju o lijeku Erivedge.
- Provjeriti imaju li bolesnice reproduktivne dobi negativan nalaz medicinski provedenog testa na trudnoću unutar maksimalno 7 dana prije početka liječenja (dan testa na trudnoću = 1.dan) te se pobrinuti da svaki mjesec tijekom liječenja medicinski provedu test na trudnoću.
- Pobrinuti se da se bolesnicama reproduktivne dobi receptom propiše količina lijeka dovoljna za 28 dana liječenja te da je za nastavak liječenja potrebno izdati novi recept.
- Provjeriti jesu li bolesnice reproduktivne dobi sposobne pridržavati se kontracepcijskih mjera tijekom liječenja lijekom Erivedge i još 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.
- Budući da je lijek Erivedge pronađen u sjemenu, svi bolesnici muškog spola moraju biti upoznati s rizicima za nerođeno dijete i moraju koristiti prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) pri spolnom odnosu s partnericom tijekom liječenja i još 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze, čak i ako su se prije toga podvrgnuli vazektomiji, kako bi spriječili izlaganje ploda lijeku Erivedge.
- Dati bolesniku knjižicu "Program sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge: Informacije za bolesnike koji uzimaju Erivedge", koja sadrži informacije i savjete o uzimanju lijeka Erivedge, a uključuje i "Podsjetnik za bolesnika".
- Prijaviti svaku trudnoću Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).
- U slučaju trudnoće, uputiti bolesnika liječniku specijalistu.
- Ispuniti anketu za tog bolesnika na web portalu o sprječavanju trudnoće [www.erivedge.ppp.net](http://www.erivedge.ppp.net).

## **VAŽNE INFORMACIJE O RIZICIMA**

### **BIOLOŠKI MEHANIZMI I TERATOGENI RIZIK**

Signalni put *Hedgehog* igra ključnu i visoko očuvanu ulogu u regulaciji određivanja sudbine stanica, proliferacije stanica i preživljenja stanica tijekom razvoja embrija. Ekspresija jedne komponente signalnog puta *Hedgehog*, koja se naziva *Sonic Hedgehog* (*Shh*), lokalizirana je na nekoliko embrijskih struktura, uključujući notokord, ploču dna neuralne cijevi i zametke ekstremiteta, a u embrija miševa s nedostatkom *Shh* primijećene su teške malformacije sukladne s poremećajem stvaranja neuralnih obrazaca i održavanja notokorda, represijom signala koji potječe iz notokorda, neophodnih za razvoj aksijalnog kostura, stvaranjem obrazaca tijekom rasta ekstremiteta te nesposobnošću uspostavljanja prednje medijalne linije i leđne moždine (Chiang et al. 1996). U skladu s tim nalazima, primjena vismodegiba u skotnih ženki štakora tijekom organogeneze imala je za posljedicu incidenciju letaliteta embrija od 100% pri klinički značajnoj izloženosti. Pri subkliničkim razinama izloženosti koje nisu dovele do smrti embrija primjena vismodegiba izazvala je niz malformacija, uključujući nedostatak prstiju i/ili sraštene prste, otvoreni perineum i kraniofacijalne anomalije te zastoj ili varijacije u razvoju (uključujući proširenje bubrežne nakapnice, proširenje uretera te nepotpuno okoštale ili neokoštale elemente prsne kosti, središnje dijelove kralježaka ili proksimalne članke i pandže). Liječenje skotnih ženki miševa drugim malomolekulskim inhibitorima signalnog puta *Hedgehog* tijekom jednog dijela organogeneze dovelo je do razvoja embrija s nizom kraniofacijalnih i moždanih oštećenja, uključujući, između ostaloga, rascjep usne i nepca ili holoprozencefaliju (Lipinski et al. 2010).

### **ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI**

Erivedge je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje se ne pridržavaju Programa sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge.

U Programu sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge žena reproduktivne dobi definira se kao:

- spolno zrela žena
  - koja je imala mjesečnicu u bilo kojem trenutku tijekom prethodnih 12 uzastopnih mjeseci
  - koja nije bila podvrgnuta histerektomiji ili bilateralnoj ovarijektomiji ili koja ne boluje od medicinski potvrđenog trajnog prijevremenog zatajenja jajnika
  - koja nema XY genotip, Turnerov sindrom ili agenezu maternice
  - u koje nastupi amenoreja nakon liječenja raka, uključujući liječenje lijekom Erivedge

Žene reproduktivne dobi smiju početi uzimati lijek Erivedge samo u sljedećim slučajevima:

- ako imaju negativan nalaz testa na trudnoću koji provodi zdravstveni djelatnik unutar maksimalno 7 dana prije početka liječenja lijekom Erivedge (dan testa na trudnoću = 1.dan)
- ako su voljne i sposobne pridržavati se uvjeta Programa sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge i ako se obvežu koristiti preporučenu kontracepciju

tijekom liječenja lijekom Erivedge i još 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.

### Preporučene metode kontracepcije:

Važno je savjetovati žene reproduktivne dobi o važnosti preporučene kontracepcije i izbjegavanja trudnoće. Osim ako se ne odluče suzdržavati od spolnih odnosa (apstinirati), bolesnice moraju istodobno koristiti 2 preporučene metode kontracepcije, od kojih jedna mora biti metoda barijere.

Preporučene metode kontracepcije		
Bolesnici moraju koristiti <b>2 metode</b> kontracepcije. Bolesnici moraju koristiti po <b>1 metodu</b> kontracepcije iz <b>svakoga</b> stupca u nastavku.		
Metode barijere		Metode kontracepcije visoke djelotvornosti
<ul style="list-style-type: none"><li>• prezervativ sa spermicidom za muškarce <b>ILI</b></li><li>• dijafragma sa spermicidom</li></ul>	i	<ul style="list-style-type: none"><li>• hormonska depo injekcija <b>ILI</b></li><li>• intrauterini uložak <b>ILI</b></li><li>• podvezivanje jajovoda <b>ILI</b></li><li>• vazektomija</li></ul>
Bolesnike treba individualno savjetovati o najboljoj metodi kontracepcije za njih.		

Ako imate ikakvih sumnji o reproduktivnoj sposobnosti bolesnice ili ne znate što joj savjetovati u vezi kontracepcije, zatražite stručni savjet odgovarajućeg specijalista.

Podsjetite bolesnice na važnost preporučene kontracepcije i pridržavanja uvjeta Programa sprječavanja trudnoće kod primjene lijeka Erivedge tijekom liječenja i 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze.

Pratite status trudnoće Vaše bolesnice svaki mjesec tijekom liječenja koristeći test na trudnoću kojeg provodi zdravstveni djelatnik, čak i ako je prisutna ili nastupi amenoreja. Test na trudnoću mora se učiniti unutar maksimalno 7 dana prije početka liječenja i jednom mjesečno tijekom liječenja.

Testovi na trudnoću moraju imati minimalnu osjetljivost od 25 mIU/ml, ovisno o lokalnoj dostupnosti. Testove na trudnoću treba nastaviti provoditi i u bolesnica u kojih tijekom liječenja lijekom Erivedge nastupi amenoreja.

Ženama reproduktivne dobi količinu propisanog lijeka po receptu za Erivedge treba ograničiti na 28 dana liječenja, a za nastavak liječenja potreban je novi recept.

### Muškarci:

Vismodegib je pronađen u sjemenu. Kako bi se izbjeglo moguće izlaganje ploda lijeku za vrijeme trudnoće, bolesnici muškog spola moraju tijekom liječenja lijekom Erivedge i još 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze koristiti prezervativ (po mogućnosti sa

spermicidom) pri svakom spolnom odnosu s partnericom, čak i ako su se prije toga podvrgnuli vazektomiji.

Muškarci ne smiju darovati spermu dok uzimaju lijek Erivedge ni unutar 2 mjeseca nakon posljednje doze.

## **TRUDNOĆA I ERIVEDGE**

Ako žena zatrudni tijekom liječenja lijekom Erivedge ili unutar 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze, ili ako zatrudni dok se njezin spolni partner liječi lijekom Erivedge ili unutar 2 mjeseca nakon njegove posljednje doze:

- zamolite bolesnicu da o tome odmah obavijesti svog liječnika, prestane uzimati lijek Erivedge te ode na dodatnu procjenu i savjetovanje kod specijalista porodničara.
- prijavite trudnoću Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
- Žene kojima izostane mjesečnica ili koje misle da bi mogle biti trudne treba uputiti da se što prije obrate svom liječniku radi procjene i savjetovanja te da prestanu uzimati lijek Erivedge.

## **WEB PORTAL O SPRJEČAVANJU TRUDNOĆE (WWW.ERIVEDGE-PPP.NET)**

**Na web portalu** morate popuniti tražene podatke o svim novim bolesnicima koji uzimaju lijek Erivedge.

## **PLODNOST**

Liječenje lijekom Erivedge može dovesti do smanjenja plodnosti u žena. Nije poznato je li smanjenje plodnosti reverzibilno. Dodatno, u kliničkim ispitivanjima u kojima su sudjelovale žene reproduktivne dobi, primijećena je amenoreja. Sa ženama reproduktivne dobi treba prije početka liječenja lijekom Erivedge razmotriti strategije za očuvanje plodnosti. Ne očekuje se smanjenje plodnosti u muškaraca.

## **DODATNE INFORMACIJE O SIGURNOSTI**

Recite svim bolesnicima:

- da ne smiju darovati krv tijekom liječenja lijekom Erivedge ni 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze
- da nikada ne smiju ovaj lijek davati drugim osobama
- da moraju čuvati lijek izvan pogleda i dohvata djece
- da neupotrijebljene kapsule na kraju liječenja moraju zbrinuti sukladno lokalnim propisima (*ako je primjenjivo, npr. vratiti kapsule ljekarniku ili liječniku*).

Recite bolesnicama reproduktivne dobi da tijekom liječenja lijekom Erivedge i 24 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze:

- ne smiju zatrudnjeti
- ne smiju imati nezaštićen spolni odnos. Moraju istodobno koristiti 2 oblika preporučene kontracepcije.
- ne smiju dojiti

Recite bolesnicima muškog spola da tijekom liječenja lijekom Erivedge i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze:

- ne smiju imati nezaštićen spolni odnos sa ženama
- moraju koristiti prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom), čak i nakon vazektomije
- ne smiju donirati sjeme

### **PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Dodatne primjerke knjižice možete preuzeti na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) ili se obratite: Roche d.o.o., Ulica grada Vukovara 269a, 10000 Zagreb, tel. 01 4722 333, email: [croatia.drugsafety@roche.com](mailto:croatia.drugsafety@roche.com).

