

## UPUTSTVO ZA LEK

**ERIVEDGE® , 150 mg, kapsule, tvrde**

**Vismodegib**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

**Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.**

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

**U ovom uputstvu pročitacete:**

1. Šta je lek ERIVEDGE i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ERIVEDGE
3. Kako se uzima lek ERIVEDGE
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek ERIVEDGE
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

## 1. Šta je lek ERIVEDGE i čemu je namenjen

ERIVEDGE je lek za lečenje raka koji sadrži aktivnu supstancu vismodegib.

### Za šta se lek ERIVEDGE koristi

Lek ERIVEDGE se koristi za lečenje odraslih osoba s jednom vrstom raka kože koji se naziva uznapredovali karcinom bazalnih ćelija. Koristi se kada se rak:

- proširio na druge delove tela (naziva se “metastatski” karcinom bazalnih ćelija)
- proširio na okolna područja (naziva se “lokalno uznapredovali” karcinom bazalnih ćelija), a Vaš lekar je utvrdio da operacija ili zračenje nisu primereni.

### Kako lek ERIVEDGE deluje

Karcinom bazalnih ćelija nastaje kada dođe do oštećenja dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) u normalnim ćelijama kože, koje telo ne može da popravi. To oštećenje može promeniti način na koji deluju određeni proteini u tim ćelijama pa oštećene ćelije postanu zloćudne i počnu da rastu i da se dele. ERIVEDGE je lek za lečenje raka koji deluje tako da kontroliše jedan od glavnih proteina koji je uključen u karcinom bazalnih ćelija. Na taj način može da uspori ili zaustavi rast ćelija raka ili može da ih uništi. Kao rezultat toga rak kože može da se smanji.

## 2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek ERIVEDGE

Pročitajte posebna uputstva koje Vam je dao lekar, naročito u vezi sa uticajem leka ERIVEDGE na nerođenu decu.

Pažljivo pročitajte i pridržavajte se uputstava navedenih u Knjižici i Kartici s podsetnikom za pacijente koje Vam je dao lekar.

### Lek ERIVEDGE ne smete uzimati:

- ako ste **alergični** na vismodegib ili neku drugu pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav ovog leka (naveden u odeljku 6).
- ako ste **trudni**, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate da zatrudnite u toku lečenja ili u periodu od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka. Naime, lek ERIVEDGE može da naškodi nerođenom detetu ili da prouzrokuje njegovu smrt.
- ako **dojite** ili nameravate da dojite u toku lečenja ili u period od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka. Naime, nije poznato da li se ERIVEDGE može izlučivati u majčino mleko i tako naškoditi Vašem detetu.
- ako možete da zatrudnite, ali ne možete ili ne želite da se pridržavate nužnih mera za sprečavanje trudnoće navedenih u **Programu sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE**.
- ako uzimate i kantarion (*Hypericum perforatum*) – biljni lek koji se koristi za lečenje depresije (pogledati odeljak *Primena drugih lekova*).

Više informacija o gore pomenutim temama možete pronaći u odeljku *Primena leka ERIVEDGE u periodu trudnoće i dojenja*, i delu *Kontracepcija – za muškarce i žene*.

Ne smete uzimati ovaj lek ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek ERIVEDGE.

### Upozorenja i mere opreza

Ako imate pitanja o informacijama koje se nalaze u ovom delu, obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek ERIVEDGE:

- Ne smete davati krv ni u jednom trenutku u toku lečenja kao ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka.
- Ako ste muškarac, ne smete da donirate spermu ni u jednom trenutku u toku lečenja i u periodu od 2 meseca posle uzimanja poslednje doze.
- Lekar će Vam redovno pregledati kožu za slučaj da se razvije jedna vrsta raka koji se naziva „karcinom pločastih ćelija kože“. Nije poznato da li je karcinom pločastih ćelija kože povezan sa lečenjem lekom ERIVEDGE. Obično se ta vrsta oštećenja javlja na koži oštećenoj suncem, ne širi se i može se izlečiti. Obavestite svog lekara ako primetite bilo kakve promene na koži.
- Ovaj lek nikada nemojte davati nekom drugom. Na kraju lečenja neiskorišćene kapsule vratite svom farmaceutu. Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom o tome gde treba da vratite kapsule.

### **Deca i adolescenti**

Ne preporučuje se primena leka ERIVEDGE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Naime, nije poznato da li je lek bezbedan i efikasan u ovoj starosnoj grupi. Lek ERIVEDGE može da dovede do prestanka rasta kostiju. Ovo može da se dogodi čak i kada prestanete da uzimate lek ERIVEDGE. U ispitivanjima ovog leka na životinjama primećene su tegobe sa zubima i kostima u razvoju.

### **Drugi lekovi i ERIVEDGE**

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lekove. Ovo takođe uključuje lekove koji se izdaju bez lekarskog recepta, vitamine i biljne lekove.

Neki lekovi mogu da utiču na delovanje leka ERIVEDGE ili da povećaju verovatnoću da će Vam se pojaviti neželjena dejstva. Isto tako, lek ERIVEDGE može da utiče na delovanje nekih drugih lekova.

Naročito je važno da kažete svom lekaru ako uzimate neki od sledećih lekova:

- rifampicin– koristi se kod bakterijskih infekcija,
- karbamazepin, fenitoin – koriste se kod epilepsije,
- ezetimib i statini, kao što su: atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – koriste se kod visokih vrednosti holesterola,
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan
- topotekan – koristi se za lečenje određenih vrsta raka,
- sulfasalazin – koristi se kod određenih zapaljenskih bolesti, a naročito
- kantarion (*Hypericum perforatum*) – biljni lek koji se koristi za lečenje depresije, jer ne smete da ga uzimate istovremeno sa lekom ERIVEDGE.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

#### Trudnoća

Ne smete uzimati lek ERIVEDGE ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili nameravate zatrudneti u toku lečenja ili u periodu od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka.

Ako Vam izostane menstruacija ili mislite da Vam je izostala menstruacija, ako imate neuobičajeno menstrualno krvarenje ili ako sumnjate na trudnoću, morate odmah prekinuti lečenje i obavestiti svog lekara. Ako zatrudnite u toku lečenja lekom ERIVEDGE, morate odmah da prekinete lečenje i da obavestite svog lekara.

Lek ERIVEDGE može da izazove teške urođene mane. Takođe može da prouzrokuje smrt nerođenog deteta. Posebna uputstva (Program sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE) koje će Vam dati lekar sadrže informacije naročito u vezi sa uticajem leka ERIVEDGE na nerođenu decu.

#### Dojenje

Ne smete da dojite u toku lečenja kao ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka. Nije poznato da li se lek ERIVEDGE može izlučivati u majčino mleko i tako naškoditi Vašem detetu.

#### Plodnost

Lek ERIVEDGE može da utiče na plodnost žena. Neke žene koje su uzimale lek ERIVEDGE prestale su da dobijaju menstruaciju. Ukoliko se to dogodi Vama, nije poznato da li ćete kasnije ponovno imati menstruaciju. Ako želite da imate decu u budućnosti, razgovarajte sa lekarom.

## **Kontracepcija – za muškarce i žene**

### Za žene koje uzimaju lek ERIVEDGE

Pre početka lečenja pitajte lekara da li možete da zatrudnite. Čak i ako ste prestali da dobijate menstruaciju, neophodno je da pitate lekara da li postoji bilo kakav rizik od trudnoće.

Ako možete da zatrudnite:

- morate da preduzmete mere opreza kako ne biste zatrudneli dok uzimate lek ERIVEDGE
- morate primenjivati 2 metode zaštite od trudnoće – jednu metodu visoke efikasnosti i jednu metodu barijere (pogledajte primere u nastavku)
- morate nastaviti s primenom metode zaštite od trudnoće još 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka jer se ERIVEDGE u Vašem telu može zadržati do 24 meseca posle uzimanja poslednje doze.

Preporučene metode zaštite od trudnoće: Razgovarajte sa lekarom o tome koje bi dve metode zaštite od trudnoće bile najbolje za Vas.

Primenjujte jednu od sledećih metoda visoke efikasnosti:

- hormonska depo injekcija
- intrauterini uložak (“spiralna”)
- hirurška metoda zaštite od trudnoće.

Takođe morate primenjivati jednu od sledećih metoda barijere:

- prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom)
- dijafragma (po mogućnosti sa spermicidom).

Vaš lekar će obaviti testove na trudnoću:

- u periodu od najviše 7 dana pre početka lečenja – kako bi se utvrdilo da niste već trudni,
- svakog meseca u toku lečenja.

Morate odmah obavestiti svog lekara u toku lečenja ili u periodu od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka:

- ako mislite da je zaštita od trudnoće iz bilo kojeg razloga zakazala,
- ako prestanete da dobijate menstruaciju,
- ako prestanete da koristite zaštitu od trudnoće,
- ako morate da promenite metodu zaštite od trudnoće.

### Za muškarce koji uzimaju lek ERIVEDGE

Lek ERIVEDGE se može izlučivati u spermu. Uvek koristite prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada imate polni odnos s partnerkom, čak i ako ste se prethodno podvrgnuli vazektomiji. Pridržavajte se toga u toku lečenja i 2 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka.

Ne smete donirati spermu ni u jednom trenutku u toku lečenja, ni u periodu od 2 meseca posle uzimanja poslednje doze ovog leka.

## **Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama**

Nije verovatno da bi lek ERIVEDGE mogao uticati na sposobnost upravljanja vozilima, rukovanja alatima ili rada sa mašinama. Ako niste sigurni obratite se svom lekaru.

## **Lek ERIVEDGE sadrži laktozu.**

Lek ERIVEDGE kapsule sadrže vrstu šećera koja se zove laktoza. Ako Vam je lekar rekao da ne podnosite ili ne možete da svarite neke šećere, posavetujte se sa lekarom pre uzimanja ovog leka.

**Lek ERIVEDGE sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po kapsuli, tj. suštinski je „bez natrijuma“.**

### **3. Kako se uzima lek ERIVEDGE**

Uvek uzimajte lek ERIVEDGE tačno onako kako Vam je rekao lekar. Ako niste sigurni, proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

#### **Uzimanje leka**

Preporučena doza je jedna kapsula dnevno.

- Kapsulu progutajte celu, s čašom vode.
- Kako biste izbegli nenamerno izlaganje sadržaju kapsule, kapsulu nemojte drobiti, otvarati ni žvakati.
- Lek ERIVEDGE se može uzimati s hranom ili bez nje.

#### **Ako ste uzeli više leka ERIVEDGE nego što treba**

Ako uzmete više leka nego što bi trebalo, obratite se svom lekaru.

#### **Ako ste zaboravili da uzmete lek ERIVEDGE**

Nemojte da uzimate dvostruku dozu kako biste nadoknadili onu propuštenu nego nastavite da uzimate lek po uobičajenom rasporedu.

#### **Ako naglo prestanete da uzimate lek ERIVEDGE**

Nemojte da prestanete da uzimate ovaj lek bez prethodnog razgovora sa svojim lekarom jer to može umanjiti efekat lečenja.

Ako imate bilo kakva pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

### **4. Moguća neželjena dejstva**

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Lek ERIVEDGE može da izazove teške urođene mane i da prouzrokuje smrt deteta pre njegovog rođenja i ubrzo po rođenju. Dok uzimate ovaj lek ne smete da zatrudnite (pogledati odeljke *Lek ERIVEDGE ne smete koristiti* i *Primena leka ERIVEDGE u periodu trudnoće i dojenja*).

Ostala neželjena dejstva navedena su prema ozbiljnosti i učestalosti:

**Veoma česta** (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- gubitak menstruacije kod žena u reproduktivnom periodu (žene koje mogu da zatrudne),
- gubitak apetita i smanjenje telesne mase,
- umor,
- grčevi mišića,
- proliv,
- gubitak kose (alopecija),
- osip
- promene osećaja čula ukusa ili potpuni gubitak čula ukusa,
- zatvor,
- povraćanje ili mučnina,
- želudačne tegobe ili otežano varenje
- bol u zglobovima,
- bol (opšti) ili bol u rukama i nogama
- svrab.

**Česta** (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- bol u grudima, leđima ili boku,
- nedostatak energije ili slabost (astenija),
- gubitak vode iz tela (dehidracija),
- bol u mišićima, tetivama, ligamentima, kostima,
- bol u želucu,
- gubitak čula ukusa,
- neuobičajen rast kose,
- ispadanje trepavica (madaroza),
- promene u laboratorijskim nalazima krvi, koje uključuju povišene vrednosti dobijene u testovima funkcije jetre ili povišene vrednosti kreatin fosfokinaze (proteina koji uglavnom potiče iz mišića).

**Nepoznata** (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- Prestanak rasta kostiju (prevremeno spajanje epifiza)

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **5. Kako čuvati lek ERIVEDGE**

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek ERIVEDGE posle isteka roka upotrebe navedenog na spoljašnjem I unutrašnjem pakovanju nakon („Važi do“). Rok upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 30°C, bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

Lek se uništava u skladu sa važećim propisima i uputstvima za citostatike.

## **6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije**

### **Šta sadrži lek ERIVEDGE**

Aktivna supstanca je vismodegib.

Jedna kapsula, tvrda sadrži 150 mg vismodegiba.

Pomoćne supstance su:

#### Sadržaj kapsule:

celuloza, mikrokristalna  
laktoza, monohidrat

natrijum-laurilsulfat  
povidon  
natrijum-skrobglikolat (tip A)  
talk  
magnezijum-stearat

Sastav kapsule:

TELO kapsule:

gvožđe (III) - oksid, crveni (E172)  
titan-dioksid (E171)  
želatin  
mastilo

KAPA kapsule:

gvožđe (III) - oksid, crni (E172)  
titan-dioksid (E171)  
želatin  
mastilo

Sastav mastila:

šelak, glazirani  
gvožđe (III) - oksid, crni (E172)

**Kako izgleda lek ERIVEDGE i sadržaj pakovanja**

Neprovidna želatinska kapsula veličine 1, sa telom ružičaste boje i kapom sive boje. Oznaka "150 mg" je odštampana crnim mastilom na telu kapsule, dok je oznaka "VISMO" odštampana crnim mastilom na kapi kapsule.

Unutrašnje pakovanje je boca kvadratnog oblika, bele boje od HDPE materijala preko čijeg otvora se nalazi zaštitna folija od Al/poliester materijala u kojoj se nalazi 28 tvrdih kapsula. Boca se zatvara sigurnosnim zatvaračem od polipropilena.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca kvadratnog oblika bele boje zatvorena sigurnosnim zatvaračem od polipropilena i Uputstvo za lek.

**Nosilac dozvole i proizvođač**

**Nosilac dozvole:**

ROCHE D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11a, Beograd

**Proizvođač:**

F.HOFFMANN-LA ROCHE LTD, Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska

**Ovo uputstvo je poslednji put odobreno**

Maj, 2018.

**Režim izdavanja leka:**

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

**Broj i datum dozvole:**

515-01-02749-17-001 od 31.05.2018..

-----  
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

### **Terapijske indikacije**

Lek ERIVEDGE je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa:

- simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih ćelija
- lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, kod kojih nije indikovano hirurško lečenje ili radioterapija (videti odeljak Farmakodinamski podaci).

### **Doziranje i način primene**

Lek ERIVEDGE sme da se propisuje samo od strane ili pod nadzorom lekara specijaliste s iskustvom u lečenju odobrene indikacije.

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg jednom dnevno.

#### Propuštene doze

Ako propuste dozu leka, pacijente treba uputiti da ne uzimaju propuštenu dozu nego da nastave sa uzimanjem leka prema uobičajenom rasporedu koji sleduje.

#### Trajanje lečenja

U kliničkim ispitivanjima, lečenje lekom ERIVEDGE nastavljeno je do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti. U zavisnosti od individualne podnošljivosti, bili su dopušteni prekidi u lečenju do najviše 4 sedmice.

Potrebno je redovno procenjivati korist daljeg lečenja, pri čemu se optimalno trajanje terapije razlikuje kod svakog pacijenta ponaosob.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata starosti  $\geq 65$  godina (videti odeljak Farmakokinetički podaci). Od ukupno 138 pacijenata koji su učestvovali u 4 klinička ispitivanja leka ERIVEDGE u lečenju uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija, približno 40% pacijenata bilo je u starosnoj dobi od  $\geq 65$  godina i nisu primećene razlike u bezbednosti i efikasnosti leka između njih i mlađih pacijenata.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Ne očekuje se da će blago i umereno oštećenje funkcije bubrega uticati na eliminaciju vismodegiba i nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze. Veoma malo podataka je dostupno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba pažljivo pratiti kako bi se uočile eventualne neželjene reakcije.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim, umerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre, na osnovu definisanih kriterijuma za oštećenje funkcije jetre donetih od strane Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCL-ODWG):

- blago: ukupni bilirubin (TB)  $\leq$  gornja granica normalnih vrednosti (ULN), aspartat aminotransferaza (AST)  $>$ ULN ili  $ULN < TB \leq 1,5 \times ULN$ , uz bilo koju vrednost AST
- umereno:  $1,5 \times ULN < TB < 3 \times ULN$ , uz bilo koju vrednost AST
- teško:  $3 \times ULN < TB < 10 \times ULN$ , uz bilo koju vrednost AST (videti odeljak Farmakokinetički podaci)



### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka ERIVEDGE kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Iz bezbedosnih razloga (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Pretklinički podaci o bezbednosti leka), ovaj lek se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

### Način primene

Lek ERIVEDGE je namenjen za oralnu primenu. Kapsule moraju da se progutaju cele s vodom, sa hranom ili bez nje (videti odeljak Farmakokinetički podaci). Kapsule ne smeju da se otvaraju, kako bi se izbegla nenamerna izloženost pacijenata i zdravstvenih radnika leku.

### **Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Pomoćne supstance. Trudnice i dojilje (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Plodnost, trudnoća i dojenje).
- Žene u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Plodnost, trudnoća i dojenje).

Istovremena primena kantariona (*Hypericum perforatum*) (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

### **Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane

Ako se primenjuje kod trudnica, ERIVEDGE može da izazove smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane (videti odeljak Trudnoća, dojenje i plodnost). Pokazalo se da su inhibitori Hedgehog (jež) signalnog puta (videti odeljak Farmakodinamski podaci), kao što je vismodegib, embriotoksični i/ili teratogeni kod brojnih životinjskih vrsta i da mogu izazvati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja srednje linije i oštećenja ekstremiteta (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Lek ERIVEDGE ne sme da se uzima u trudnoći.

#### Žene u reproduktivnom životnom dobu (WCBP)

U Programu sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE, žena u reproduktivnom životnom dobu definiše se kao:

- polno zrela žena
  - koja je imala menstruaciju bilo kada u toku prethodnih 12 uzastopnih meseci,
  - koja nije podvrgnuta histerektomiji ili obostranoj ovarijskomiji ili koja ne boluje od medicinski potvrđenog trajnog prevremenog otkazivanja jajnika,
  - koja nema XY genotip, Turnerov sindrom, ili agenezu materice,
  - kod koje posle antitumorskog lečenja, uključujući i lečenje lekom ERIVEDGE, nastupi amenoreja.

#### Savetovanje

##### Za žene u reproduktivnom dobu

Lek ERIVEDGE je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

Žena u reproduktivnom dobu mora da zna da:

- lek ERIVEDGE ima teratogeni efekat na nerođeno dete,
- ne sme uzimati ERIVEDGE ako je trudna ili namerava da zatrudni,
- mora imati negativan nalaz testa za trudnoću koji obavlja zdravstveni radnik u periodu od 7 dana pre početka lečenja lekom ERIVEDGE,
- mora imati negativan nalaz testa za trudnoću svakog meseca u toku lečenja, čak i ako je došlo do amenoreje,
- ne sme da zatrudni dok uzima ERIVEDGE niti 24 meseca posle uzimanja poslednje doze,
- mora da bude u stanju da se pridržava efektivnih mera kontracepcije,

- mora da koristi 2 metode preporučene kontracepcije (videti odeljak “Kontracepcija” u nastavku i odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje ) dok uzima lek ERIVEDGE, osim ako ne odluči da se uzdržava od polnih odnosa (apstinencija),
- mora da obavesti zdravstvenog radnika ako se u toku lečenja ili u roku od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze dogodi nešto od sledećeg:
  - ako zatrudni ili iz bilo kojeg razloga misli da bi mogla biti trudna,
  - ako joj izostane očekivana menstruacija,
  - ako prestane da koristi kontracepciju, osim ako se ne obaveže na uzdržavanje od polnih odnosa (apstinencija),
  - ako u toku lečenja mora da promeni metodu kontracepcije,
- ne sme da doji u toku lečenja lekom ERIVEDGE, kao ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze.

#### *Za muškarce*

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbeglo moguće izlaganje fetusa leku u toku trudnoće, muškarac koji je na terapiji lekom ERIVEDGE mora da zna sledeće:

- ako se upusti u nezaštićeni polni odnos sa trudnicom, lek ERIVEDGE može da ima teratogeni efekat na nerođeno dete,
- mora uvek da koristi preporučenu kontracepciju (videti odeljak “Kontracepcija” u nastavku i odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje),
- mora da obavesti zdravstvenog radnika ako njegova partnerka zatrudni dok on uzima lek ERIVEDGE ili u periodu od 2 meseca posle uzimanja poslednje doze.

#### *Za zdravstvene radnike*

Zdravstveni radnici moraju da edukuju pacijente kako bi oni razumeli i prihvatili sve uslove Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

#### Kontracepcija

##### *Žene u reproduktivnom dobu*

U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka, žene moraju primenjivati dve metode kontracepcije i to jednu visoko-efikasnu metodu i jednu metodu barijere (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

##### *Muškarci*

U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 2 meseca posle uzimanja poslednje doze, muškarac mora uvek da koristi prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada ima polni odnos sa partnerkom, čak i ako se pre toga podvrgnuo vazektomiji (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

#### Testiranje na trudnoću

Kod žene u reproduktivnom dobu, zdravstveni radnik mora da sprovede test na trudnoću tokom 7 dana pre početka lečenja i svakog meseca u toku lečenja. Testovi na trudnoću moraju da imaju minimalnu osetljivost od 25 mIU/mL, zavisno od dostupnosti na određenom području. Pacijentkinje kod kojih u toku lečenja lekom ERIVEDGE nastupi amenoreja moraju nastaviti sa mesečnim testovima na trudnoću u toku lečenja.

#### Ograničenja za propisivanje i izdavanje leka ženi u reproduktivnom dobu

Lek ERIVEDGE mora prvi put da se propiše i izda u periodu od najviše 7 dana od negativnog testa na trudnoću (dan testa na trudnoću = dan 1). Rok važenja recepta za ERIVEDGE mora se ograničiti na 28 dana lečenja, a za nastavak lečenja propisuje se novi recept.

#### Edukativni materijal

U cilju pružanja pomoći zdravstvenim radnicima i pacijentima da izbegnu izloženost embriona i fetusa leku ERIVEDGE, nosilac dozvole za stavljanje leka u promet obezbediće edukativne materijale (Program sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE) u kojima se ističu mogući rizici povezani sa primenom ovog leka.

#### Efekti na postnatalni razvoj

Kod pacijenata koji su bili izloženi leku ERIVEDGE prijavljeno je prevremeno spajanje epifiza. Zbog dugog poluvremena eliminacije leka, spajanje može da se dogodi ili progredira nakon prestanka primene leka. Kod životinjskih vrsta, vismodegib izaziva teške ireverzibilne promene zuba u razvoju (degeneracija/nekroza odontoblasta, formiranje cista ispunjenih tečnošću u zubnoj pulpi, okoštavanje korenskog kanala i krvarenje) kao i zatvaranje epifizne ploče rasta. Ti nalazi ukazuju na mogući rizik od niskog rasta i deformacije zuba kod odojčadi i dece (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

#### Donacija krvi

Pacijenti ne smeju da daju krv u toku lečenja lekom ERIVEDGE niti 24 meseca posle uzimanja poslednje doze.

#### Donacija sperme

Muškarci ne smeju davati spermu dok uzimaju ERIVEDGE i 2 meseca posle poslednje doze.

#### Interakcije

Treba izbegavati istovremeno lečenje snažnim CYP induktorima (npr. rifampicinom, karbamazepinom ili fenitoinom) jer se ne može isključiti rizik od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjene efikasnosti vismodegiba (videti i odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

#### Planocelularni karcinom kože

Kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija postoji povećan rizik od razvoja planocelularnog karcinoma kože. Slučajevi planocelularnog karcinoma kože prijavljeni su kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija lečenih lekom ERIVEDGE. Nije utvrđeno da li je planocelularni karcinom kože povezan sa lečenjem ovim lekom. Zato je u toku lečenja lekom ERIVEDGE neophodno rutinski pratiti sve pacijente, a planocelularni karcinom kože lečiti u skladu sa zdravstvenim standardima.

#### Dodatne mere opreza

Pacijentima je potrebno naglasiti da ovaj lek nikada ne smeju dati drugoj osobi. Po završetku lečenja pacijent se mora odmah pobrinuti za neiskorišćene kapsule u skladu sa lokalnim propisima (ako je primenjivo, npr. vratiti kapsule svome farmaceutu ili lekaru).

#### Pomoćne supstance

Lek ERIVEDGE kapsule sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno- galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je “bez natrijuma”.

### **Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Efekti istovremeno primenjenih lekova na vismodegib

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i lekova koji povećavaju pH. Rezultati iz jedne kliničke studije pokazuju smanjenje koncentracije nevezanog vismodegiba za 33% nakon 7 dana istovremene terapije sa 20 mg rabeprazola (inhibitor protonске pumpe), koji je primenjivan 2 sata nakon svake primene vismodegiba. Ne očekuje se da će ova interakcija biti klinički značajna.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i CYP450 inhibitora. Rezultati iz jedne kliničke studije pokazuju povećanje koncentracije nevezanog vismodegiba za 57% nakon 7 dana istovremene terapije sa 400 mg flukonazola dnevno (umeren inhibitor CYP2C9), ali se ne očekuje da će ova interakcija biti klinički značajna. Itrakonazol (snažan inhibitor CYP3A4) u dozi od 200 mg dnevno, nije uticao na  $PIK_{0-24h}$  nakon 7 dana istovremene terapije kod zdravih dobrovoljaca.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i P-gp inhibitora. Rezultati iz jedne kliničke studije nisu pokazali klinički značajnu interakciju između vismodegiba i itrakonazola (snažan inhibitor P-glikoproteina) kod zdravih dobrovoljaca.

Kada se vismodegib primenjuje sa induktorima CYP enzima (rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, kantarionom), izloženost vismodegibu može biti smanjena (videti odeljke Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

### Efekti vismodegiba na istovremeno primenjene lekove

#### *Steroidni kontraceptivi*

Rezultati ispitivanja interakcija lekova sprovedenog kod onkoloških pacijenata pokazali su da se sistemska izloženost etinilestradiolu i noretindronu ne menja kod istovremene primene s vismodegibom. Međutim, ispitivanje interakcija trajalo je samo 7 dana pa se ne može isključiti mogućnost da bi vismodegib u toku dugotrajnijeg lečenja mogao indukovati enzime koji metabolišu steroidne kontraceptive. Indukcija bi mogla dovesti do smanjenja sistemske izloženosti steroidnim kontraceptivima i tako smanjiti efikasnost kontracepcije.

#### *Efekti na specifične enzime i transportere*

Ispitivanja *in vitro* ukazuju na to da vismodegib može delovati kao inhibitor proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lekove (BCRP). Podaci o interakcijama *in vivo* nisu dostupni. Ne može se isključiti mogućnost da bi vismodegib mogao povećati izloženost lekovima koje taj protein prenosi, poput rosuvastatina, topotekana i sulfasalazina. Istovremena primena treba da se sprovodi uz oprez, a može biti potrebno i prilagođavanje doze.

Ne očekuju se klinički značajne farmakokinetičke interakcije između vismodegiba i CYP450 supstrata. CYP2C8 je *in vitro* bio najosetljivija CYP izoforma na inhibitorno dejstvo vismodegiba. Međutim, rezultati ispitivanja interakcija lekova sprovedenog kod onkoloških pacijenata pokazali su da se sistemska izloženost roziglitazonu (supstrat CYP2C8) ne menja pri istovremenoj primeni s vismodegibom. Stoga se može isključiti inhibitorno dejstvo vismodegiba na CYP enzime *in vivo*.

Vismodegib je, *in vitro* inhibitor OATP1B1. Ne može se isključiti da vismodegib može da poveća izloženost supstratima OATP1B1, npr. bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan i statini. Posebnu pažnju treba obratiti ukoliko se vismodegib primenjuje u kombinaciji sa bilo kojim statinom.

### **Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom dobu

Zbog rizika od smrti embriona/fetusa ili teških urođenih mana prouzrokovanih vismodegibom, žene koje uzimaju lek ERIVEDGE ne smeju biti trudne niti zatrudneti u toku lečenja i u periodu od 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka (videti odeljke Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Lek ERIVEDGE je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom dobu koje se ne pridržavaju Programa sprečavanja trudnoće kod primene leka ERIVEDGE.

#### *U slučaju trudnoće ili izostanka menstruacije*

Ako pacijentkinja zatrudni, ako joj izostane menstruacija ili iz bilo kojeg razloga sumnja da bi mogla biti trudna, mora odmah o tome obavestiti svog lekara.

Dok se ne uradi medicinska procena i dobije potvrda, treba pretpostaviti da trajan izostanak menstruacije u toku lečenja leka ERIVEDGE ukazuje na trudnoću.

### Kontracepcija kod muškaraca i žena

#### *Žene u reproduktivnom dobu*

Žena u reproduktivnom dobu mora biti u stanju da se pridržava efikasnih mera kontracepcije. U toku lečenja lekom ERIVEDGE i 24 meseca posle uzimanja poslednje doze pacijentkinja mora koristiti dve metode preporučene kontracepcije odnosno jednu visoko-efikasnu metodu i jednu metodu barijere. Žena u reproduktivnom dobu kojoj su menstruacije neredovne ili ih uopšte nema mora pratiti sve savete o efikasnoj kontracepciji.

#### *Muškarci*

Vismodegib je prisutan u spermi. Da bi se izbegla moguća izloženost fetusa leku za vreme trudnoće, u toku lečenja lekom ERIVEDGE i 2 meseca posle uzimanja poslednje doze, muškarci moraju uvek da koriste prezervativ (po mogućnosti sa spermicidom) kada imaju polni odnos sa partnerkom, čak i ako su se pre toga podvrgnuli vazektomiji.

#### *Preporučene metode visoke efikasnosti:*

- hormonska depo injekcija,
- podvezivanje jajovoda,
- vazektomija,
- intrauterinski ulošci.

#### *Preporučene metode barijere:*

- bilo koji prezervativ za muškarce (po mogućnosti sa spermicidom),
- dijafragma (po mogućnosti sa spermicidom).

#### Trudnoća

Kad se primenjuje kod trudnica, lek ERIVEDGE može izazvati smrt embriona/fetusa ili teške urođene mane (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Pokazalo se da su inhibitori Hedgehog signalnog puta (videti odeljak Farmakodinamski podaci), kao što je vismodegib, embriotoksični i/ili teratogeni kod brojnih životinjskih vrsta i mogu izazvati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja srednje linije i oštećenja ekstremiteta (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). U slučaju trudnoće kod žene koja uzima lek ERIVEDGE, lečenje se mora odmah prekinuti.

#### Dojenje

Nije poznato u kojoj se meri vismodegib izlučuje u majčino mleko. Budući da lek ERIVEDGE može izazvati teška razvojna oštećenja, žene ne smeju da doje u toku lečenja ni 24 meseca posle uzimanja poslednje doze leka (videti odeljke Kontraindikacije i Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

#### Plodnost

Terapija lekom ERIVEDGE može dovesti do smanjenja plodnosti kod žena (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka). Nije poznato da li je smanjenje plodnosti reverzibilno. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima u kojima su učestvovala žene u reproduktivnom dobu primećena je amenoreja (videti odeljak Neželjena dejstva). Sa ženama u reproduktivnom periodu potrebno je pre početka lečenja lekom ERIVEDGE, porazgovarati o mogućnostima očuvanja plodnosti.

Smanjenje plodnosti se ne očekuje kod muškaraca (videti odeljak Pretklinički podaci o bezbednosti leka).

#### **Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek ERIVEDGE ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

#### **Neželjena dejstva**

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije leka koje su se javile kod  $\geq 30\%$  pacijenata bila su: grčevi mišića (74,6%), alopecija (65,9%), disgeuzija (58,7%), smanjena telesna masa (50,0%), umor (47,1%), mučnina (34,8%) i dijareja (33,3%).

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prikazane su u nastavku u Tabeli 1 prema klasi sistema organa i apsolutnoj učestalosti.

Učestalost je definisana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); veoma retko ( $< 1/10,000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru iste grupe učestalosti neželjene reakcije na lek prikazane su od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Bezbednost leka ERIVEDGE procenjena je u kliničkim ispitivanjima u kojima je učestvovalo 138 pacijenata lečenih zbog uznapredovalog karcinoma bazalnih ćelija, koji uključuje i metastatski karcinom bazalnih ćelija i lokalno uznapredovali karcinom bazalnih ćelija. U četiri otvorena klinička ispitivanja faze I i II pacijenti su primili najmanje jednu dozu monoterapije lekom ERIVEDGE u dozama od  $\geq 150$  mg. U kliničkim ispitivanjima doze  $> 150$  mg nisu rezultirale višom koncentracijom leka u plazmi, a pacijenti koji su primali doze  $> 150$  mg uključeni su u analizu. Osim toga, bezbednost leka je bila procenjivana i u studiji nakon dobijanja dozvole za lek, u kojoj je učestvovalo 1215 pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija koji su lečeni dozom od 150 mg i kod kojih je bilo moguće proceniti bezbednost primene. Primećen bezbednosni profil bio je podjednak i kod pacijenata s metastatskim karcinomom bazalnih ćelija i kod pacijenata s lokalno uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija, i kroz kliničke studije, kao što je opisano u nastavku.

**Tabela 1 Neželjene reakcije koje se javljaju kod pacijenata lečenih lekom ERIVEDGE u kliničkim ispitivanjima**

<b>MedDRA organski sistem</b>	<b>Veoma često</b>	<b>Često</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	smanjen apetit	dehidracija	
<b>Poremećaj nervnog sistema</b>	disgeuzija, ageuzija	hipogeuzija	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	mučnina, proliv, konstipacija, povraćanje, dispepsija	bol u gornjem delu abdomena, bol u abdomenu	
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>		povećane vrednosti enzima jetre**	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	alopecija, pruritus, osip	madaroza, abnormalan rast dlake	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	grčevi u mišićima, artralgija, bol u ekstremitetima	bol u leđima, mišićno-koštana bol u grudima, mijalgija, bol u slabinama, mišićno-koštani bol, povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi ***	Prevremeno spajanje epifiza ****

<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	amenoreja*		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	smanjenje telesne mase, umor, bol	astenija	

Sve prijave zasnivaju se na neželjenim reakcijama na lek bilo kojeg stepena prema verziji 3.0 Opštih terminoloških kriterijuma za neželjene reakcije Nacionalnog instituta za rak, osim ako nije drugačije navedeno.  
\*Od 138 pacijenata s uznapredovalim karcinomom bazalnih ćelija njih 10 bile su žene u reproduktivnom dobu. Među tim ženama amenoreja je primećena kod 3 pacijenta (30%).  
MedDRA = Medicinski rečnik za regulatorne poslove.  
\*\*Uključuje preferirane pojmove: neuobičajene vrednosti testova funkcije jetre, povišene vrednosti bilirubina u krvi, povišene vrednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrednosti alkalne fosfataze, povišene vrednosti enzima jetre.  
\*\*\* Primećeno kod pacijenata tokom studije nakon dobijanja dozvole za lek, koja je obuhvatila 1215 pacijenata kod kojih se mogla proceniti bezbednost primene.  
\*\*\*\*Prijavljeni su individualni slučajevi kod pacijenata sa meduloblastomom tokom primene nakon dobijanja dozvole za lek (videti odeljak 4.4.)

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **Preoziranje**

Lek ERIVEDGE je primenjivan u dozama 3,6 puta većim od preporučene doze od 150 mg na dan. U tim kliničkim ispitivanjima nisu primećene povećane koncentracije vismodegiba u plazmi, kao ni povećanje toksičnosti.

### **Lista pomoćnih supstanci**

#### Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalna  
laktoza, monohidrat  
natrijum-laurilsulfat  
povidon  
natrijum-skrobglikolat (tip A)  
talk  
magnezijum-stearat

#### Sastav kapsule:

#### Telo kapsule:

gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)  
titan-dioksid (E171)

želatin  
mastilo

Kapa kapsule:  
gvožđe(III)- oksid, crni (E172)  
titan-dioksid (E171)  
želatin  
mastilo

Sastav mastila:  
šelak, glazirani  
gvožđe(III)- oksid, crni (E172)

### **Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

### **Rok upotrebe**

4 godine.

### **Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C, bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

### **Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je boca kvadratnog oblika, bele boje od HDPE materijala preko čijeg otvora se nalazi zaštitna folija od Al/poliester materijala u kojoj se nalazi 28 tvrdih kapsula. Boca se zatvara sigurnosnim zatvaračem od polipropilena.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca kvadratnog oblika bele boje zatvorena sigurnosnim zatvaračem od polipropilena i Uputstvo za lek.

### **Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Lek se uništava u skladu sa važećim propisima i uputstvima za citostatike.