

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erivedge 150 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel Erivedge enthält 150 mg Vismodegib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 71,5 mg Lactose-Monohydrat pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Pinkfarbenes, opakes Unterteil mit dem Aufdruck „150 mg“ und graues, opakes Oberteil mit dem Aufdruck „VISMO“, in schwarzer Tinte. Die Kapsel hat die „Größe 1“ (Abmessungen 19,0 mm x 6,6 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erivedge soll nur von einem oder unter Aufsicht eines spezialisierten Arztes verschrieben werden, der in der Behandlung der zugelassenen Indikation erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine 150 mg Kapsel einmal täglich.

Vergessene Dosen

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollen Patienten dazu angewiesen werden, die vergessene Dosis nicht nachträglich einzunehmen, sondern die Anwendung mit der nächsten Dosis wie geplant fortzusetzen.

Dauer der Behandlung

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Erivedge bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortgeführt. Behandlungsunterbrechungen von bis zu 4 Wochen waren, je nach individueller Verträglichkeit, zulässig.

Der Nutzen einer Behandlungsfortsetzung soll regelmäßig bewertet werden, wobei die optimale Behandlungsdauer von Patient zu Patient unterschiedlich ist.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Von den insgesamt 138 Patienten, die in 4 klinische Studien zur Untersuchung von Erivedge beim fortgeschrittenen Basalzellkarzinom eingeschlossen waren, waren ungefähr 40 % ≥ 65 Jahre alt. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden keine Unterschiede zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten festgestellt.

Nierenfunktionsstörung

Es wird nicht erwartet, dass eine leichte oder mäßige Nierenfunktionsstörung die Elimination von Vismodegib beeinflusst, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollen engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Keine Dosisanpassung ist erforderlich bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung, entsprechend den Kriterien der National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) für Leberfunktionsstörungen:

- leicht: Gesamt-Bilirubin (TB) \leq Obergrenze für Normalwerte (ULN), Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ULN oder ULN $<$ TB $\leq 1,5$ x ULN, AST unerheblich
- mäßig: $1,5$ x ULN $<$ TB $<$ 3 x ULN, AST unerheblich
- schwer: 3 x ULN $<$ TB $<$ 10 x ULN, AST unerheblich

(siehe Abschnitt 5.2)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erivedge ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht erwiesen.

Da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3) darf dieses Arzneimittel bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Erivedge ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes und mit Wasser geschluckt werden. Sie können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln dürfen nicht geöffnet werden, um eine unbeabsichtigte Exposition der Patienten und des medizinischen Fachpersonals zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangere oder stillende Frauen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungsprogramm halten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Embryofetaler Tod oder schwere Geburtsfehler

Die Anwendung von Erivedge bei Schwangeren kann zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.6). Bei verschiedenen Tierspezies ist gezeigt worden, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1), wie z.B. Vismodegib, embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale

Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Erivedge darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Kriterien für eine Frau im gebärfähigen Alter (WCBP)

Eine WCBP wird im Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm folgendermaßen definiert:

- eine geschlechtsreife Frau, die
 - während der letzten 12 aufeinanderfolgenden Monate mindestens eine Menstruation hatte,
 - keiner Hysterektomie oder bilateralen Ovariectomie unterzogen wurde oder keine medizinisch bestätigte, permanente, prämatüre Ovarialinsuffizienz hat,
 - keinen XY-Genotyp besitzt, kein Turner-Syndrom oder eine Uterusagenesie hat,
 - nach einer Krebstherapie, einschließlich einer Behandlung mit Erivedge, amenorrhöisch wird.

Hinweise

Für eine WCBP

Erivedge ist bei einer WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm hält, kontraindiziert.

Eine WCBP muss verstehen, dass:

- Erivedge ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt,
- sie Erivedge nicht anwenden darf, wenn sie schwanger ist oder eine Schwangerschaft plant,
- sie innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung mit Erivedge einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen muss, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde,
- sie während der Behandlung monatlich einen Schwangerschaftstest durchführen muss, auch wenn sie amenorrhöisch geworden ist,
- sie während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht schwanger werden darf,
- sie in der Lage sein muss, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen,
- sie während ihrer Behandlung mit Erivedge zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6), es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz),
- sie ihrem Arzt mitteilen muss, wenn während der Behandlung und 24 Monate nach ihrer letzten Dosis, eines der folgenden Ereignisse auftritt:
 - wenn sie schwanger wird oder glaubt schwanger zu sein,
 - wenn ihre Menstruation überfällig ist,
 - wenn sie keine Verhütungsmethoden mehr anwendet, es sei denn, sie verpflichtet sich, keinen Geschlechtsverkehr zu haben (vollständige Abstinenz),
 - wenn sie während der Behandlung ihre Verhütungsmethode ändern muss.
- sie während und noch 24 Monate nach ihrer Behandlung mit Erivedge nicht stillen darf.

Für Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, muss ein männlicher Patient verstehen, dass:

- Erivedge ein teratogenes Risiko für das ungeborene Kind darstellt, wenn er ungeschützten Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau hat,
- er immer die empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden muss (siehe Abschnitt „Verhütung“ unten und Abschnitt 4.6),
- er seinen behandelnden Arzt informieren muss, wenn seine Partnerin während seiner Behandlung mit Erivedge oder noch zwei Monate nach seiner letzten Dosis schwanger wird.

Für medizinisches Fachpersonal (MFP)

Das MFP muss die Patienten insoweit schulen, dass sie alle Verpflichtungen aus dem Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm verstehen und anerkennen.

Verhütung

WCBP

Weibliche Patienten müssen während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barrieremethode (siehe Abschnitt 4.6).

Männer

Männliche Patienten müssen während der Behandlung mit Erivedge und noch zwei Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 4.6).

Schwangerschaftstests

Bei einer WCBP soll innerhalb von 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung und während der Behandlung mit Erivedge monatlich ein Schwangerschaftstest unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden. Schwangerschaftstests sollen eine minimale Sensitivität von 25 mIE/ml, je nach lokaler Verfügbarkeit, aufweisen. Patientinnen, die während der Behandlung mit Erivedge eine Amenorrhö entwickeln, müssen die monatlichen Schwangerschaftstests während der Behandlung fortsetzen.

Verschreibungs- und Abgabebeschränkungen bei WCBP

Die initiale Verschreibung und Abgabe von Erivedge soll innerhalb von maximal 7 Tagen nach einem negativen Schwangerschaftstest erfolgen (Tag des Schwangerschaftstest = Tag 1). Die Verschreibung von Erivedge sollte auf 28 Behandlungstage limitiert werden und eine Fortsetzung der Behandlung erfordert eine neue Verschreibung.

Trainingsmaterialien

Zur Unterstützung des medizinischen Fachpersonals und der Patienten bei der Vermeidung embryonaler und fetaler Exposition gegenüber Erivedge wird der Inhaber der Zulassung Trainingsmaterialien (Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm) zur Verfügung stellen, um die potenziellen Risiken, die mit der Anwendung von Erivedge einhergehen, zu verdeutlichen.

Wirkungen auf die postnatale Entwicklung

Nach Exposition mit Erivedge wurde bei Patienten über einen vorzeitigen Epiphysenschluss berichtet. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit kann ein Epiphysenschluss auch nach Absetzen des Arzneimittels eintreten oder weiter fortschreiten. Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass Vismodegib schwere, irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne (Degeneration/Nekrose von Odontoblasten, Bildung von flüssigkeitsgefüllten Zysten in der Zahnpulpa, Ossifikation des Wurzelkanals und Hämorrhagien) und ein prämaures Schließen der epiphysären Wachstumsfuge bewirkt. Diese Resultate deuten auf ein potenzielles Risiko für Kleinwuchs und Zahndeformationen bei Kleinkindern und Kindern hin (siehe Abschnitt 5.3).

Blutspende

Patienten sollen während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis von Erivedge kein Blut spenden.

Samenspende

Männliche Patienten sollen während der Behandlung mit Erivedge und noch 2 Monate nach der letzten Dosis von Erivedge keine Samen spenden.

Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin oder Phenytoin) soll vermieden werden, da das Risiko verringerter Plasmakonzentrationen und verringerter Wirksamkeit von Vismodegib nicht ausgeschlossen werden kann (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kutanen Plattenepithelkarzinoms. Fälle von cuSCC sind bei Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die mit Erivedge behandelt wurden, berichtet worden. Es wurde nicht bestimmt, ob ein Zusammenhang zwischen dem cuSCC und der Behandlung mit Erivedge besteht. Deswegen sollen alle Patienten während der Einnahme von Erivedge routinemäßig überwacht werden und ein cuSCC nach dem üblichen Therapiestandard behandelt werden.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen

Die Patienten sollen angewiesen werden, das Arzneimittel niemals an andere Personen weiterzugeben. Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung vom Patienten umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend, z.B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

Sonstige Bestandteile

Erivedge Kapseln enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu ‚natriumfrei‘.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung gleichzeitig angewandeter Arzneimittel auf Vismodegib

Es werden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen (PK) Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und pH-Wert erhöhenden Stoffen erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Abnahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 33 % nach 7-tägiger gleichzeitiger Behandlung mit 20 mg Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) - jeweils 2 Stunden vor der Einnahme von Vismodegib gegeben. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Inhibitoren erwartet. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten eine Zunahme der ungebundenen Wirkstoffkonzentrationen von Vismodegib um 57 % am siebten Tag nach gleichzeitiger Behandlung mit täglich 400 mg Fluconazol (einem moderaten CYP2C9-Inhibitor). Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass diese Wechselwirkung klinisch signifikant ist. Die tägliche Gabe von 200 mg Itraconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) hatte keinen Einfluss auf die AUC_{0-24h} von Vismodegib nach einer 7-tägigen gleichzeitigen Behandlung bei gesunden Probanden.

Es sind keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und P-gp-Inhibitoren zu erwarten. Die Ergebnisse einer klinischen Studie zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch signifikante PK-Wechselwirkung zwischen Vismodegib und Itraconazol (einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor).

Wenn Vismodegib gleichzeitig mit CYP-Induktoren angewendet wird (Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut), kann die Verfügbarkeit von Vismodegib verringert sein (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4).

Wirkung von Vismodegib auf gleichzeitig angewendete Arzneimittel

Kontrazeptive Steroide

Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie bei Krebspatienten haben gezeigt, dass die systemische Exposition von Ethinylestradiol und Norethindron bei gleichzeitiger Anwendung von Vismodegib nicht verändert ist. Da die Wechselwirkungsstudie nur über einen Zeitraum von 7 Tagen lief, kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib bei längerer Behandlung ein Induktor von Enzymen ist, die kontrazeptive Steroide metabolisieren. Eine Induktion kann zu einem Abfall der

systemischen Exposition des kontrazeptiven Steroids und dadurch zu einer verringerten kontrazeptiven Wirkung führen.

Wirkungen auf spezifische Enzyme und Transporter

Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Vismodegib das Potenzial besitzt, als Inhibitor des Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) zu agieren. *In-vivo*-Wechselwirkungsdaten sind nicht verfügbar. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib zu einer erhöhten Exposition von Arzneimitteln führen kann, die über dieses Protein transportiert werden, wie z.B. Rosuvastatin, Topotecan und Sulfasalazin. Eine gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht durchzuführen und eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

Es werden keine klinisch bedeutsamen PK-Wechselwirkungen zwischen Vismodegib und CYP450-Substraten erwartet. *In vitro* war CYP2C8 die empfindlichste CYP-Isoform für die Vismodegib-Inhibierung. Trotzdem haben Ergebnisse einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Krebspatienten gezeigt, dass die systemische Exposition von Rosiglitazon (einem CYP2C8-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung mit Vismodegib nicht verändert wird. Daher kann eine CYP-Enzym-Inhibierung durch Vismodegib *in vivo* ausgeschlossen werden.

In vitro ist Vismodegib ein Inhibitor von OATP1B1. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Vismodegib die Exposition gegenüber von Substraten von OATP1B1 erhöhen kann, wie z.B. Bosentan, Ezetimib, Glibenclamid, Repaglinid, Valsartan und Statine. Besonders bei der Anwendung von Vismodegib in Kombination mit einem Statin ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Aufgrund des Risikos für durch Vismodegib verursachten embryofetalen Tod oder schwere Geburtsfehler dürfen Frauen, die Erivedge einnehmen, nicht schwanger sein oder während der Behandlung und noch 24 Monate nach der letzten Dosis schwanger werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Erivedge ist bei WCBP, die sich nicht an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm halten, kontraindiziert.

Bei Schwangerschaft oder überfälliger Menstruation

Wenn die Patientin schwanger wird, eine Menstruation überfällig ist oder sie aus anderen Gründen vermutet, dass sie schwanger sein könnte, muss sie ihren behandelnden Arzt sofort informieren. Ein anhaltendes Ausbleiben der Menstruation muss während einer Behandlung mit Erivedge als Hinweis für eine Schwangerschaft angesehen werden, bis eine medizinische Bewertung und Bestätigung vorliegen.

Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter (WCBP)

Eine WCBP muss in der Lage sein, die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen. Sie muss während der Behandlung mit Erivedge und noch 24 Monate nach Erhalt der letzten Dosis zwei der empfohlenen Verhütungsmethoden anwenden, einschließlich einer sehr zuverlässigen Methode und einer Barrieremethode. WCBP, deren Menstruation unregelmäßig ist oder ausgesetzt hat, müssen die Ratschläge zur wirksamen Empfängnisverhütung befolgen.

Männer

Vismodegib ist in den Spermien nachweisbar. Um eine potenzielle fetale Exposition während einer Schwangerschaft zu vermeiden, müssen männliche Patienten während der Behandlung mit Erivedge und noch 2 Monate nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (wenn verfügbar mit Spermiziden) anwenden, auch wenn bei ihnen eine Vasektomie durchgeführt wurde.

Im Folgenden sind empfohlene, sehr zuverlässige Verhütungsmethoden aufgeführt:

- Injektion eines Hormondepots,
- Eileitersterilisation,
- Vasektomie,
- intrauterine Methoden.

Im Folgenden sind empfohlene Barrieremethoden aufgeführt:

- Jedes Kondom für den Mann (wenn verfügbar, mit Spermiziden),
- Diaphragma (wenn verfügbar, mit Spermiziden).

Schwangerschaft

Bei Anwendung an Schwangeren kann Erivedge zu embryofetalem Tod oder schweren Geburtsfehlern führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei verschiedenen Tierarten wurde gezeigt, dass Hedgehog-Signaltransduktionsweg-Inhibitoren (siehe Abschnitt 5.1) wie Vismodegib embryotoxisch und/oder teratogen sind und schwere Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, Mittellinienfehlbildungen und Gliedmaßendefekte, verursachen können (siehe Abschnitt 5.3). Wenn bei einer mit Erivedge behandelten Frau eine Schwangerschaft eintritt, muss die Behandlung umgehend abgebrochen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, in welchen Mengen Vismodegib in die Muttermilch übertritt. Da Erivedge das Potenzial besitzt, schwerwiegende Entwicklungsstörungen zu verursachen, dürfen Frauen während der Einnahme von Erivedge und noch 24 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).

Fertilität

Beim Menschen kann die weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Erivedge eingeschränkt sein (siehe Abschnitt 5.3). Die Reversibilität einer Fertilitätsstörung ist nicht bekannt. Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit WCBP Amenorrhö beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb soll mit WCBP, vor Beginn einer Behandlung mit Erivedge, über Maßnahmen zur Erhaltung der Fertilität gesprochen werden.

Bei Männern wird das Auftreten einer Fertilitätsstörung nicht erwartet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Erivedge hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs), die bei ≥ 30 % der Patienten aufgetreten sind, waren Muskelspasmen (74,6 %), Alopezie (65,9 %), Dysgeusie (58,7 %), Gewichtsverlust (50,0 %), Müdigkeit (47,1 %), Übelkeit (34,8 %) und Diarrhö (33,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

UAWs sind nachfolgend in Tabelle 1 nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAWs nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Sicherheit von Erivedge wurde in klinischen Studien mit 138 Patienten, die wegen fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (aBCC), was sowohl das metastasierte BCC (mBCC) als auch das lokal fortgeschrittene BCC (laBCC) einschließt, behandelt wurden, bewertet. In vier offenen, klinischen Studien der Phase I und II wurden Patienten mit mindestens einer Dosis Erivedge als Monotherapie in Dosen von ≥ 150 mg behandelt. Dosen > 150 mg führten in klinischen Studien nicht zu höheren Plasmakonzentrationen und Patienten mit Dosen > 150 mg wurden in die Analyse mit eingeschlossen. Zusätzlich wurde die Sicherheit in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie bewertet. Diese Studie umfasste 1.215 Patienten mit aBCC, die bezüglich der Sicherheit auswertbar waren und die mit 150 mg behandelt wurden. Allgemein war das beobachtete Sicherheitsprofil sowohl bei Patienten mit mBCC als auch bei Patienten mit laBCC und studienübergreifend vergleichbar, wie unten beschrieben.

Tabelle 1 UAWs bei Patienten, die in klinischen Studien mit Erivedge behandelt wurden

MedDRA SOK	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Dehydratation	
Erkrankungen des Nervensystems	Dysgeusie Ageusie	Hypogeusie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhö Obstipation Erbrechen Dyspepsie	Oberbauchschmerzen Bauchschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Leberenzyme**	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie Pruritus Ausschlag	Madarosis Anormales Haarwachstum	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen Arthralgie Schmerzen in den Gliedmaßen	Rückenschmerzen Brustmuskelschmerzen Myalgie Leistenschmerzen Schmerzen des Bewegungsapparates Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut***	Vorzeitiger Epiphysenschluss****
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Amenorrhö*		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtsverlust Müdigkeit Schmerzen	Asthenie	
<p>Jegliche Berichterstattung basiert auf UAWs aller Grade, entsprechend den National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, v 3.0, außer an anders ausgewiesenen Stellen. *Von den 138 Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom waren 10 WCBP. Bei drei dieser Frauen wurde Amenorrhö beobachtet (30 %). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. **Einschließlich bevorzugter Bezeichnungen: pathologischer Leberfunktionstest, Blut-Bilirubin erhöht, Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, alkaline Phosphatase erhöht, Leberenzyme erhöht. *** Beobachtet bei 1.215 bezüglich der Sicherheit auswertbaren Patienten in einer nach der Zulassung durchgeführten Studie. **** Nach Markteinführung wurde über Einzelfälle bei Patienten mit Medulloblastom berichtet (siehe Abschnitt 4.4).</p>			

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Erivedge wurde in Dosen, die 3,6-mal höher waren als die empfohlene Dosis von 150 mg täglich, angewendet. In diesen klinischen Studien wurde kein Anstieg der Plasmaspiegel von Vismodegib oder der Toxizität beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Substanzen, andere antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01XX43.

Wirkmechanismus

Vismodegib ist ein oral verfügbarer, niedermolekularer Inhibitor des Hedgehog-Signaltransduktionsweges. Das über das Hedgehog-Transmembranprotein-Smoothed (SMO) abgegebene Hedgehog-Transduktionssignal führt zur Aktivierung und nuklearen Lokalisierung der Gliom-assoziierten Onkogene (GLI-) Transkriptionsfaktoren und der Aktivierung der Hedgehog-Zielgene. Viele dieser Gene sind an der Proliferation, dem Überleben und der Differenzierung beteiligt. Vismodegib bindet und hemmt das SMO-Protein und blockiert dadurch die Hedgehog-Signaltransduktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei der Pivotalstudie ERIVANCE BCC (SHH4476g) handelt es sich um eine internationale, einarmige, multizentrische 2-Kohorten-Studie. Ein metastasiertes Basalzellkarzinom wurde definiert als ein Basalzellkarzinom, das sich zusätzlich zur Haut auch in andere Körperteile, darunter Lymphknoten, Lunge, Knochen und/oder innere Organe, ausgebreitet hat. Patienten mit laBCC hatten Hautläsionen, die nicht operativ entfernt werden konnten (inoperabel, mehrfach rezidivierend, wenn eine Heilung durch Resektion als unwahrscheinlich angesehen wurde oder wenn eine Operation zu starker Deformierung oder Morbidität geführt hätte) und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich, kontraindiziert oder ungeeignet war. Vor Studieneinschluss wurde die Diagnose Basalzellkarzinom histologisch bestätigt. Patienten mit Gorlin-Syndrom, die mindestens ein fortgeschrittenes Basalzellkarzinom hatten und die Einschlusskriterien erfüllten, kamen für eine Studienteilnahme in Frage. Die Patienten wurden täglich mit einer Dosis Erivedge 150 mg zum Einnehmen behandelt.

Das mittlere Alter dieser Patienten lag bei 62 Jahren (46 % waren älter als 65 Jahre), 61 % waren männlich und 100 % kaukasisch. In der Kohorte mit mBCC hatten 97 % der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschließlich Operation (97 %), Strahlentherapie (58 %) und systemische Therapien (30 %). In der Kohorte mit laBCC (n = 63) hatten 94 % der Patienten vorangegangene Behandlungen erhalten, einschließlich Operation (89 %), Strahlentherapie (27 %) und systemische/topische Therapien (11 %). Die mediane Dauer der Behandlung bei allen Patienten betrug 12,9 Monate (zwischen 0,7 und 47,8 Monaten).

Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR), bewertet durch eine unabhängige Prüfungseinrichtung (Independent Review Facility, IRF), zusammengefasst in Tabelle 2. Das objektive Ansprechen wurde als vollständiges oder partielles Ansprechen definiert, das an zwei aufeinanderfolgenden Bewertungszeitpunkten, die mindestens 4 Wochen auseinander lagen, festgestellt wurde. In der mBCC-Kohorte wurde das Tumorsprechen anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST), Version 1.0 bewertet. In der laBCC-Kohorte wurde das Tumorsprechen anhand einer visuellen Bewertung des externen Tumors und der Geschwüre, bildgebender Verfahren zur Tumorerkennung (wenn angebracht) und Tumorbiopsie bewertet. In der Kohorte mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom wurde ein Patient als Ansprecher beurteilt, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffend war und keine Progression aufgetreten ist: (1) ≥ 30 % Verringerung der Läsionsgröße (Summe der längsten Durchmesser [SLD]) der Zielläsionen ab Baseline, durch Röntgen festgestellt; (2) ≥ 30 % von außen

sichtbare Verringerung der Größe der SLD der Zielläsionen ab Baseline; (3) vollständiges Abklingen der Geschwüre in allen Zielläsionen. Die Schlüsseldaten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 SHH4476g Erivedge Wirksamkeitsergebnisse (IRF-bewertet 21 Monate und Prüfarzt-bewertet 39 Monate Follow-up nach Einschluss des letzten Patienten): Patienten, bei denen die Wirksamkeit bewertet werden kann^{*,†}

	IRF-bewertet		Prüfarzt-bewertet	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Patienten mit Ansprechen 95 % KI für Gesamtansprechen	11 (33,3 %) (19,2 %; 51,8 %)	30 (47,6 %) (35,5 %; 60,6 %)	16 (48,5 %) (30,8 %; 66,2 %)	38 (60,3 %) (47,2 %; 71,7 %)
Vollständiges Ansprechen	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Partielles Ansprechen	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabile Erkrankung	20	22	14	15
Fortschreitende Erkrankung [‡]	1	8	2	6
Mediane Ansprechdauer (Monate) (95 % KI)	7,6 (5,5; 9,4)	9,5 (7,4; 21,4)	14,8 (5,6; 17,0)	26,2 (9,0; 37,6)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) (95 % KI)	9,5 (7,4; 11,1)	9,5 (7,4; 14,8)	9,3 (7,4; 16,6)	12,9 (10,2; 28,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95 % KI)			33,4 (18,1; NE)	NE (NE, NE)
1-Jahr-Überlebensrate (95 % KI)			78,7 % (64,7; 92,7)	93,2 % (86,8; 99,6)

NE = nicht bewertbar

* Die Patientenpopulation, bei der die Wirksamkeit bewertet werden konnte, wird definiert als Anzahl aller eingeschlossenen Patienten, die Erivedge erhalten haben, unabhängig von der Menge, und bei der die durch einen unabhängigen Pathologen durchgeführte Beurteilung des archivierten Gewebes oder der Baseline-Biopsie mit BCC übereingestimmt hat.

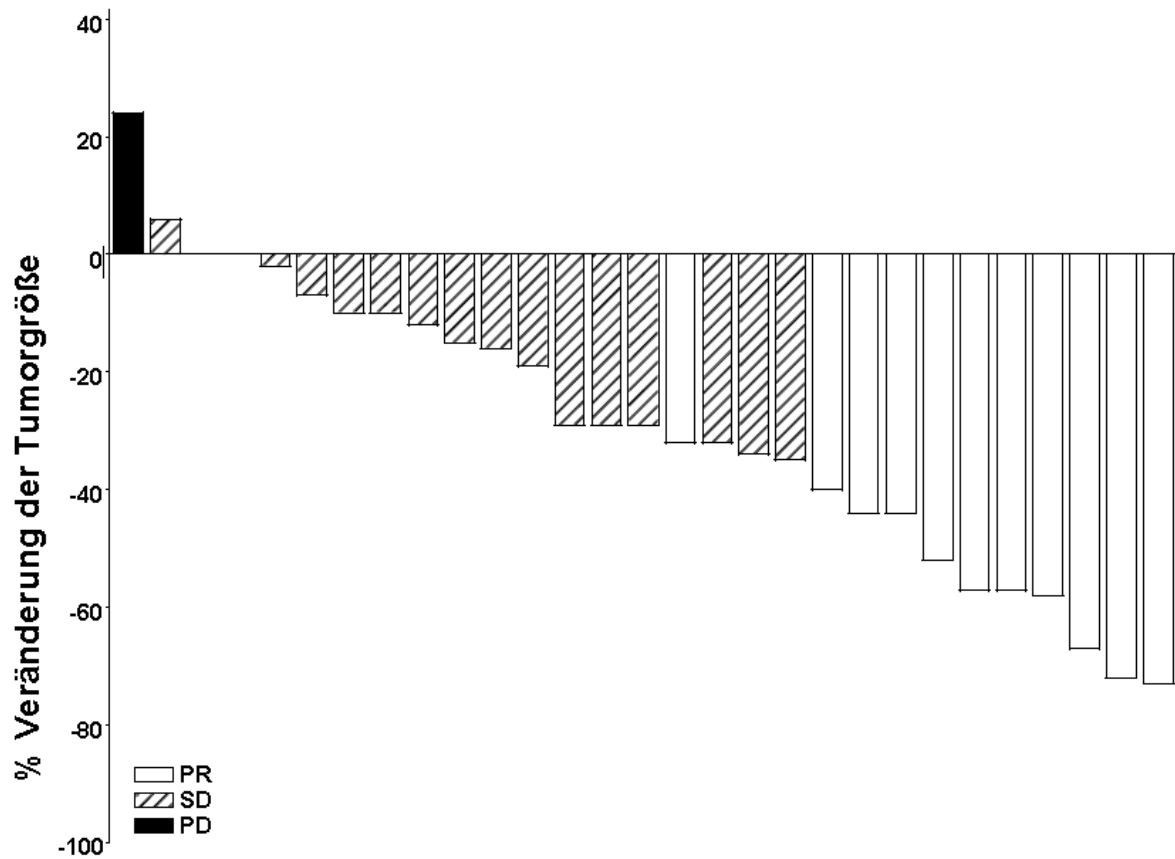
† Nicht bewertbare/fehlende Daten liegen von 1 Patient mit mBCC und 4 Patienten mit laBCC vor.

‡ Progression in der laBCC-Kohorte ist nach den folgenden Kriterien definiert: (1) ≥ 20 % Anstieg der Summe der längsten Durchmesser (SLD) ausgehend vom Nadir in den Zielläsionen (entweder durch Röntgen oder anhand von außen sichtbarer Durchmesser festgestellt), (2) neue Geschwüre in den Zielläsionen, die mindestens über eine Dauer von 2 Wochen fortbestehen, ohne Anzeichen einer Heilung zu zeigen, (3) neue Läsionen, die durch Röntgen oder klinische Untersuchungen festgestellt wurden, (4) Progression von Nicht-Zielläsionen nach RECIST.

** 54 % der Patienten mit laBCC hatten keinen histopathologischen Nachweis von BCC nach 24 Wochen.

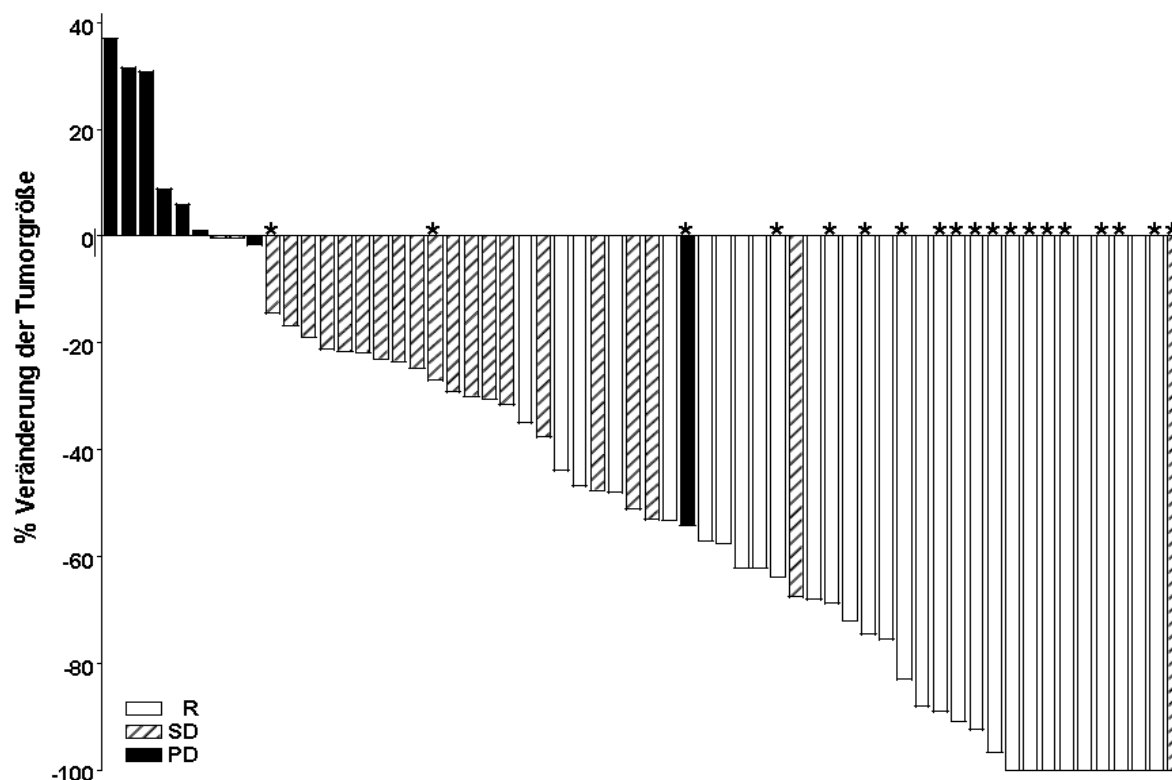
Wie in den Balkendiagrammen in den Abbildungen 1 und 2, in denen die maximale Verringerung der Größe der Zielläsion(en) bei jedem Patienten nach Bewertung durch IRF abgebildet ist, erkennbar, ist es bei der Mehrheit der Patienten in beiden Kohorten zu einer Verkleinerung des Tumors gekommen.

Abbildung 1 SHH4476g Kohorte mit metastasiertem BCC



Hinweis: Die Tumorgroße basiert auf der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen. PD = progressive Erkrankung, SD = stabile Erkrankung, PR = partielles Ansprechen. 3 Patienten hatten eine prozentuale Veränderung der Tumorgroße von 0; dies wird durch die kleinen positiven Säulen in der Abbildung repräsentiert. 4 Patienten wurden nicht in die Abbildung mit aufgenommen: 3 Patienten mit stabiler Erkrankung wurden nur auf Nicht-Zielläsionen untersucht und 1 Patient konnte nicht bewertet werden.

Abbildung 2 SHH4476g Kohorte mit lokal fortgeschrittenem BCC



Hinweis: Die Tumorgroße basiert auf der Summe der längsten Durchmesser der Zielläsionen. PD = progressive Erkrankung, SD = stabile Erkrankung, R = Ansprechen, * = vollständiges Verschwinden der/des Geschwüre/Geschwürs. Die Bewertung des Ansprechens basierte auf einem zusammengesetzten Endpunkt, wie oben definiert. Bei vier Patienten wurden die Läsionen nicht gemessen und die Patienten daher nicht in die Bewertung aufgenommen.

Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion

Bei Patienten, bei denen es zu einer Tumorreduktion kam, betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion bei laBCC-Patienten 5,6 Monate und bei mBCC-Patienten 5,5 Monate, basierend auf der IRF-Bewertung. Nach Bewertung durch den Prüfarzt betrug die mediane Zeit bis zur maximalen Tumorreduktion bei laBCC-Patienten 6,7 Monate und bei mBCC-Patienten 5,5 Monate.

Kardiale Elektrophysiologie

Therapeutische Dosen von Erivedge zeigten in einer ausführlichen QTc-Studie mit 60 gesunden Probanden keine Wirkung auf das QTc-Intervall.

Studienergebnisse nach der Zulassung

Eine nach der Zulassung durchgeführte, offene, nicht vergleichende, multizentrische, klinische Phase-II-Studie (MO25616) wurde bei 1.232 Patienten mit fortgeschrittenem BCC durchgeführt, von denen 1.215 Patienten mit laBCC (n = 1.119) oder mBCC (n = 96) bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit auswertbar waren. Als laBCC wurden Hautläsionen definiert, die für eine Operation nicht geeignet waren (inoperabel oder wenn eine Operation zu starker Deformierung führen würde) und bei denen eine Strahlentherapie nicht erfolgreich oder kontraindiziert war. Als metastasiertes BCC wurden histologisch bestätigte Fernmetastasen definiert. Vor dem Studieneinschluss wurde die Diagnose BCC durch eine histologische Untersuchung bestätigt. Die Patienten wurden einmal täglich mit 150 mg Erivedge oral behandelt.

Das mediane Alter aller Patienten betrug 72 Jahre. Die Mehrheit der Patienten war männlich (57 %), 8 % wiesen mBCC und 92 % laBCC auf. In der metastasierten Kohorte durchlief die Mehrheit der Patienten eine vorangegangene Behandlung, einschließlich Operation (91 %), Strahlentherapie (62 %) und systemischer Therapie (16 %). In der lokal fortgeschrittenen Kohorte durchlief die Mehrheit der Patienten eine vorangegangene Behandlung, einschließlich Operation (85 %), Strahlentherapie (28 %)

und systemischer Therapie (7 %). Die mediane Behandlungsdauer von allen Patienten betrug 8,6 Monate (Bereich 0 bis 44,1).

Von den Patienten aus der für die Wirksamkeit auswertbaren Population mit einer messbaren und histologisch bestätigten Erkrankung sprachen auf die Behandlung in den laBCC und mBCC Kohorten gemäß der RECIST-Kriterien v. 1.1. 68,5 % bzw. 36,9 % der Patienten an. Von den Patienten, die ein bestätigtes Ansprechen (partiell oder vollständig) aufwiesen, betrug die mediane Dauer des Ansprechens 23,0 Monate (95 % KI: 20,4; 26,7) in der laBCC Kohorte und 13,9 Monate (95 % KI: 9,2; NE) in der mBCC Kohorte. Ein vollständiges Ansprechen wurde bei 4,8 % der Patienten in der mBCC Kohorte und bei 33,4 % in der laBCC Kohorte erzielt. Ein partielles Ansprechen wurde bei 32,1 % der Patienten in der mBCC Kohorte und bei 35,1 % in der laBCC Kohorte erzielt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Erivedge eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Basalzellkarzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Erivedge besitzt eine hohe Permeabilität mit geringer Löslichkeit in Wasser (BCS Klasse 2). Die mittlere (CV %) absolute Bioverfügbarkeit einer Einzeldosis Erivedge beträgt 31,8 (14,5) %. Die Resorption ist, belegt durch das Fehlen eines dosisproportionalen Expositionsanstiegs nach einer Einzeldosis von 270 mg und 540 mg Erivedge, sättigbar. Unter klinisch relevanten Bedingungen (Steady State) wird die PK von Vismodegib nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflusst. Deswegen kann Erivedge zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Vismodegib ist niedrig und liegt im Bereich 16,4 bis 26,6 l. Bei klinisch relevanten Konzentrationen ist die *In-vitro*-Bindung von Vismodegib an humane Plasmaproteine hoch (97 %). Vismodegib bindet sowohl an humanes Serumalbumin als auch an saures Alpha-1-Glykoprotein (AAG). In klinisch relevanten Konzentrationen ist die *In-vitro*-Bindung an AAG sättigbar. Die Plasmaproteinbindung *ex vivo* liegt bei Humanpatienten bei > 99 %. Die Konzentrationen von Vismodegib stehen in starker Korrelation zu den AAG-Spiegeln, mit parallelen Fluktuationen von AAG und gesamtem Vismodegib über die Zeit und beständig niedrigen, ungebundenen Vismodegib-Spiegeln.

Biotransformation

Vismodegib wird langsam, durch Kombination aus Metabolisierung und Ausscheidung der ursprünglichen Arzneimittelsubstanz, eliminiert. Mehr als 98 % der gesamten zirkulierenden Konzentrationen (einschließlich assoziierter Metabolite) von Vismodegib sind im Plasma vorherrschend. Vismodegib wird im Menschen durch die folgenden Stoffwechselwege eliminiert: Oxidierung, Glucuronidierung und gelegentlich vorkommende Pyridin-Ring-Spaltung. CYP2C9 scheint *in vivo* zum Teil zum Stoffwechsel von Vismodegib beizutragen.

Elimination

Nach oraler Anwendung einer radioaktiv markierten Dosis wird Vismodegib resorbiert und langsam durch Kombination aus Metabolisierung und Ausscheidung der ursprünglichen Arzneimittelsubstanz eliminiert, wobei der größte Teil mit den Fäzes (82 % der angewendeten Dosis) und 4,4 % der angewendeten Dosis mit dem Urin ausgeschieden werden. Vismodegib und assoziierte Stoffwechselprodukte werden primär über die Leber eliminiert.

Nach ununterbrochener einmal täglicher Dosierung scheint die Pharmakokinetik von Vismodegib aufgrund sättigbarer Absorption und sättigbarer Proteinbindung nicht linear zu sein. Nach einer oralen Einzeldosis beträgt die terminale Halbwertszeit von Vismodegib ca. 12 Tage.

Die scheinbare Halbwertszeit von Vismodegib im Steady State wird bei kontinuierlicher täglicher Dosierung auf 4 Tage geschätzt. Nach kontinuierlicher täglicher Dosierung kommt es zu einer 3-fachen Akkumulierung der gesamten Plasmakonzentration von Vismodegib.

Vismodegib inhibiert *in vitro* UGT2B7 und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass *in vivo* im Darm eine Inhibierung stattfindet.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung bei älteren Personen liegen nur begrenzte Daten vor. In klinischen Studien mit aBCC waren ungefähr 40 % der Patienten ≥ 65 Jahre. Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass das Alter keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Steady-State-Konzentrationen von Vismodegib hat.

Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse kombinierter Daten von 121 Männern und 104 Frauen schien das Geschlecht keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Vismodegib zu haben.

Bevölkerungsgruppen

Zu nicht kaukasischen Patienten liegen nur limitierte Daten vor. Da die Anzahl der Probanden nicht-kaukasischen Ursprungs unter 3 % der Gesamtpopulation ausmachte (6 Schwarze, 219 Kaukasier), wurden die Bevölkerungsgruppen in der populationspharmakokinetischen Analyse nicht als Kovariate bewertet.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Ausscheidung von oral verabreichtem Vismodegib ist gering. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion eine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Vismodegib hat. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leichter (BSA-indexierter CrCl 50 bis 80 ml/min, n = 58) und mäßiger (BSA-indexierter CrCl 30 bis 50 ml/min, n = 16) Nierenfunktionsstörung, hat eine leicht bis mäßig eingeschränkte Nierenfunktion keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Vismodegib (siehe Abschnitt 4.2). Über Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Die Hauptausscheidungswege von Vismodegib umfassen den Leberstoffwechsel und die Gallen-/Darm-Sekretion. In einer klinischen Studie mit Patienten mit Leberfunktionsstörung (Grad der Störung basierend auf AST und Gesamt-Bilirubinwerten der Patienten) hat sich nach Mehrfachdosen von Vismodegib gezeigt, dass bei Patienten mit leichter (NCI-ODWG-Kriterien, n = 8), mäßiger (NCI-ODWG-Kriterien, n = 6) und schwerer (NCI-ODWG-Kriterien, n = 3) Leberfunktionsstörung das pharmakokinetische Profil von Vismodegib vergleichbar war mit dem von Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 9) (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen nicht genügend pharmakokinetische Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Erivedge wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden bewertet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Im Allgemeinen war die Verträglichkeit von Erivedge in Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe an Ratten und Hunden durch nicht spezifische Manifestationen von Toxizität, einschließlich verringerter Gewichtszunahme und Nahrungsaufnahme, limitiert. Zusätzliche Befunde bei klinisch relevanten Expositionen schließen veränderten Stuhl, Skelettmuskulatur-Zuckungen oder -Zittern, Alopezie, Schwellungen, follikuläre Hyperkeratose, Entzündung der Pfotenballen und erhöhte LDL- und HDL-Cholesterinwerte ein. Verringerte Hämatokrit- oder Thrombozytenwerte wurden bei manchen Hunden unter klinisch relevanten Expositionen beobachtet. Es gab jedoch bei den betroffenen Tieren keinen Nachweis für eine primäre Wirkung auf das Knochenmark.

Kanzerogenität

Studien zu Kanzerogenität wurden an Mäusen und Ratten durchgeführt. Ein karzinogenes Potenzial wurde lediglich bei Ratten beobachtet und beschränkte sich auf gutartige Haarfollikeltumoren wie Pilomatrixome und Keratoakanthome, die unter dem $\geq 0,1$ -Fachen bzw. $\geq 0,6$ -Fachen der AUC_{0-24h} im Steady State bei der für den Menschen empfohlenen Dosis auftraten. Bei keiner der untersuchten Spezies wurden maligne Tumoren gefunden. In klinischen Studien mit Erivedge wurden keine gutartigen Haarfollikeltumoren berichtet. Die klinische Relevanz dieses Befundes für den Menschen ist unsicher.

Mutagenität

In *In-vitro*-Versuchen (bakterielle Mutagenese [Ames] und Chromosomenaberrationstest an humanen Lymphozyten) oder im *In-vivo*-Mikronukleustest an Rattenknochenmark wurde kein Beweis für Genotoxizität gefunden.

Fertilität

In der 26-wöchigen Fertilitätsstudie mit Vismodegib an Ratten wurden eine signifikante Erhöhung des absoluten Gewichts der Samenbläschen und eine Verringerung des absoluten Gewichts der Prostata beobachtet. Zusätzlich war das Verhältnis von Organgewicht zu terminalem Körpergewicht bei Epididymis, Cauda Epididymis, Hoden und Samenbläschen signifikant erhöht. In der gleichen Studie wurden bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag nach Beendigung der Behandlungs- oder Regenerationsphase (vergleichbar mit dem 1,3-Fachen der AUC_{0-24h} im Steady State bei der empfohlenen Dosis beim Menschen) keine histopathologischen Befunde bezüglich der männlichen Reproduktionsorgane und keine Wirkung auf männliche Fertilitätsendpunkte, einschließlich der Prozentzahl motiler Spermien, beobachtet. Zusätzlich wurden in den allgemeinen Toxizitätsstudien mit Vismodegib über eine Dauer von bis zu 26 Wochen bei geschlechtsreifen Ratten und Hunden keine Wirkungen auf die männlichen Reproduktionsorgane beobachtet. Eine erhöhte Anzahl degenerierter Keimzellen und Hypospermie wurden bei nicht geschlechtsreifen Hunden in der 4-wöchigen allgemeinen Toxizitätsstudie bei einer Dosis von ≥ 50 mg/kg/Tag berichtet. Der Zusammenhang mit Vismodegib war nicht eindeutig.

In der 26-wöchigen Fertilitätsstudie mit Vismodegib an Ratten wurden bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag direkt nach Beendigung der Behandlung Vismodegib-abhängige Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Darunter fiel eine verringerte Anzahl an Nidationen, eine erhöhte Prozentzahl an Präimplantationsverlusten und eine verringerte Anzahl an Muttertieren mit lebensfähigen Embryonen. Nach einer 16-wöchigen Regenerationsphase wurden keine vergleichbaren Beobachtungen gemacht. Es wurden keine korrelativen histopathologischen Veränderungen beobachtet. Die Exposition weiblicher Ratten mit 100 mg/kg/Tag ist vergleichbar mit dem 1,2-Fachen der AUC_{0-24h} im Steady State bei der empfohlenen Dosis beim Menschen. Zusätzlich wurde bei der allgemeinen 26-wöchigen Vismodegib-Toxizitätsstudie bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag eine verringerte Anzahl der Gelbkörper im Eierstock beobachtet. Diese Wirkung war nach Ablauf einer 8-wöchigen Regenerationsphase nicht reversibel.

Teratogenität

In einer embryofetalen Entwicklungsstudie, in der trächtigen Ratten während der Organogenese täglich Vismodegib verabreicht wurde, passierte Vismodegib die Plazentaschranke und war schwer toxisch für den Conceptus. Missbildungen, einschließlich kraniofaziale Anomalien, offenes Perineum, fehlende oder zusammengewachsene Finger oder Zehen, wurden bei Feten von Muttertieren, mit Dosen, die 20 % der typischen Steady-State-Exposition beim Menschen entsprechen, beobachtet und bei höheren Dosen wurde eine 100%ige Embryoletalität beobachtet.

Postnatale Entwicklung

Es wurden keine Studien zur Bewertung des Potenzials von Vismodegib zur Beeinflussung der postnatalen Entwicklung durchgeführt. Jedoch stellen in Toxizitätsstudien an Ratten mit klinisch relevanten Expositionen beobachtete irreversible Veränderungen der wachsenden Zähne und ein verfrühtes Schließen der epiphysären Wachstumsfuge Risiken für die postnatale Entwicklung dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Natriumdodecylsulfat
Povidon (K29/32)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz (Typ A)
Talkum
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatine

Drucktinte

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Verschluss; sie enthält 28 Hartkapseln. Jede Packung enthält eine Flasche. Das Material des Schnappdeckels der Flasche ist Polypropylen. Der Schnappdeckel ist mit gewachster Zellstoffpappe ausgekleidet, die mit einem Aluminiumfilm überzogen ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist nach Ende der Behandlung umgehend entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen (wenn zutreffend, z.B. durch Zurückgeben der Kapseln an die Apotheke oder den Arzt).

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/848/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juli 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss in jedem Mitgliedsstaat vor der Einführung die folgenden Dinge mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren:

- den nationalen Teil des Briefes für Angehörige der Gesundheitsberufe bezüglich Sicherheitshinweisen zu Erivedge (Direct Healthcare Professional Communication [DHPC] – „Rote-Hand-Brief“ in Deutschland, „Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährung der Arzneimittelsicherheit“ in Österreich)
- die Methode zur Erhebung von Daten zur Anwendung von Erivedge und die Einhaltung des Schwangerschafts-Pharmakovigilanzprogramms und dessen Effektivität
- das Format und den Inhalt der Trainingsmaterialien für den Arzt und für den Patienten

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss mit Einführung des Arzneimittels einen Brief für Angehörige der Gesundheitsberufe bezüglich Sicherheitshinweisen zu Erivedge (DHPC – „Rote-Hand-Brief“ in Deutschland, „Mitteilung über Maßnahmen zur Gewährung der Arzneimittelsicherheit“ in Österreich) versenden, der folgende Inhalte umfasst:

- einen Kerntextbaustein, der mit dem Rapporteur abgestimmt wurde
- national spezifische Anforderungen, die mit der zuständigen nationalen Behörde abgestimmt wurden bzgl.:
 - der Auslieferung des Arzneimittels
 - der Maßnahmen, die sicherstellen, dass alle erforderlichen Aktionen durchgeführt wurden, bevor Erivedge verschrieben und abgegeben wird

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss kontinuierlich sicherstellen, dass alle Ärzte, die Erivedge verschreiben werden, folgende Unterlagen erhalten:

Fachinformation, Packungsbeilage und Etikettierung
Broschüre für den Arzt
Leitfaden für die Kitteltasche des Arztes
Broschüre für den Patienten
Patientenkarte

Die Broschüre für den Arzt zu Erivedge muss folgende Kerninformationen enthalten:

- eine kurze Hintergrundinformation zu Erivedge, das zugelassene Anwendungsgebiet und die Dosierung
- die Anforderung, Patienten über das teratogene Risiko, das mit Erivedge verbunden ist, und die Notwendigkeit, die Exposition gegenüber dem Fötus zu vermeiden, aufzuklären
- eine Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungs-Programms und die Kategorisierung von Patienten basierend auf dem Geschlecht und der Möglichkeit einer Schwangerschaft
- die Information zu den empfohlenen Formen der Schwangerschaftsverhütung sowohl für Frauen als auch für Männer
- die Verpflichtungen des Arztes, wenn dieser Erivedge verschreibt
 - die Notwendigkeit, den Patienten eine umfassende Empfehlung und Beratung zukommen zu lassen
 - sicherzustellen, dass Patienten imstande sind, die Maßnahmen für die sichere Anwendung von Erivedge zu befolgen
 - die Notwendigkeit, den Patienten die Broschüre für Patienten und die Patientenkarte auszuhändigen
- den Sicherheitshinweis für Frauen im gebärfähigen Alter
 - die Notwendigkeit, angemessene Schwangerschaftsverhütungsmethoden (selbst wenn die Frau amenorrhöisch ist) während der Behandlung und für 24 Monate nach der Behandlung mit Erivedge anzuwenden

- innerhalb von maximal 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung und jeden Monat während der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorzuweisen, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde
- die Notwendigkeit, die Behandlung mit Erivedge unverzüglich zu beenden, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird
- die Notwendigkeit für den Patienten, eine vermutete Schwangerschaft sofort dem behandelnden Arzt zu melden
- den Sicherheitshinweis für Männer
 - die Notwendigkeit, während der Behandlung und für 2 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Erivedge bei Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter Kondome zu verwenden (selbst wenn beim Mann eine Vasektomie durchgeführt wurde)
 - die Notwendigkeit für den Patienten, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn seine Partnerin schwanger wird, während er Erivedge einnimmt oder kurz nachdem er die Einnahme von Erivedge beendet hat
 - während der Behandlung und für 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen zu spenden
- die Maßnahmen bei einer Schwangerschaft
 - die Anweisung, die Behandlung mit Erivedge zu beenden, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird
 - die Notwendigkeit, den Patienten an einen spezialisierten Arzt zu überweisen
 - die lokalen Kontaktdaten zur Berichterstattung jeder aufgetretenen Schwangerschaft
 - das Schwangerschaftsberichtserstattungs-Formular
- die Information, dass Patienten während der Behandlung mit Erivedge und für 24 Monate nach ihrer letzten Dosis kein Blut spenden dürfen
- eine Checkliste für Ärzte, um sicherzustellen, dass die Patienten eine angemessene Beratung erhalten haben
- die Notwendigkeit, dass alle Patienten das als Teil der Broschüre für den Arzt vorliegende Beratungsnachweis-Formular vervollständigen und unterschreiben
- das Nebenwirkungsberichtserstattungs-Formular
- die Information zur Methodik, welche mit der national zuständigen Behörde abgestimmt wurde, zur Erfassung der Informationen zur Anwendung von Erivedge und der Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungs-Programms und dessen Effektivität.

Die Broschüre für den Patienten zu Erivedge muss folgende Kerninformationen enthalten:

- Informationen für Patienten über das teratogene Risiko, das mit Erivedge verbunden ist, und die Notwendigkeit, die Exposition gegenüber dem Fötus zu vermeiden
- die Beschreibung der Patientenkarte
- die Notwendigkeit für angemessene Verhütungsmethoden und die Definition angemessener Verhütungsmethoden
- nationale oder andere zutreffende, spezifische Maßnahmen für die Verschreibung und die Abgabe von Erivedge
- Erivedge nicht an andere Personen weiterzugeben
- Informationen zur Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel
- die Notwendigkeit, Erivedge Kapseln unzugänglich für Kinder aufzubewahren
- den Hinweis, dass Patienten während der Behandlung und für 24 Monate nach ihrer letzten Dosis kein Blut spenden dürfen
- den Hinweis, dass Patienten während der Behandlung und für 24 Monate nach ihrer letzten Dosis nicht stillen dürfen
- den Hinweis, dass Patienten dem Arzt jede Nebenwirkung mitteilen sollen
- Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter
 - Beschreibung des Schwangerschaftsverhütungs-Programms
 - die Notwendigkeit, während der Behandlung und für 24 Monate nach der Behandlung mit Erivedge angemessene Schwangerschaftsverhütungsmethoden anzuwenden

- innerhalb von maximal 7 Tagen vor Einleitung der Behandlung und jeden Monat während der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorzuweisen, der unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurde
- die Notwendigkeit, die Behandlung mit Erivedge unverzüglich zu beenden, wenn eine Schwangerschaft vermutet wird
- die Notwendigkeit für den Patienten, eine vermutete Schwangerschaft sofort dem behandelnden Arzt zu melden
- Informationen für Männer
 - die Notwendigkeit, während der Behandlung und für 2 Monate nach der Behandlung mit Erivedge bei Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter Kondome zu verwenden (selbst wenn beim Mann eine Vasektomie durchgeführt wurde)
 - die Notwendigkeit für den Patienten, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, wenn seine Partnerin schwanger wird, während er Erivedge einnimmt oder kurz nachdem er die Einnahme von Erivedge beendet hat
 - während der Behandlung und für 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen zu spenden

Der Leitfaden für die Kitteltasche des Arztes muss die folgenden Kerninformationen enthalten:

- Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter
 - die Notwendigkeit, jeden Monat einen Schwangerschaftstest durchzuführen, selbst wenn die Patientin amenorrhöisch ist
 - die Notwendigkeit, während der Behandlung und für 24 Monate nach der Behandlung mit Erivedge angemessene Schwangerschaftsverhütungsmethoden anzuwenden
 - während der Behandlung und für 24 Monate nach der Behandlung mit Erivedge nicht zu stillen
- Informationen für Männer
 - die Notwendigkeit, während der Behandlung und für 2 Monate nach der Behandlung mit Erivedge Kondome zu verwenden, wenn er Geschlechtsverkehr mit weiblichen Partnern hat
 - während der Behandlung und für 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen zu spenden
- die Notwendigkeit, den Patienten zu sagen, dass sie sofort den behandelnden Arzt informieren müssen, wenn eine Schwangerschaft bei einer Patientin oder bei der Partnerin eines Patienten vermutet wird
 - der Arzt muss den Status der Schwangerschaft bewerten, den Patienten über das teratogene Risiko aufklären und den Patienten an einen spezialisierten Arzt für eine Beratung überweisen
 - der Arzt muss bestätigte Schwangerschaften an den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen berichten
- die Patienten daran zu erinnern, nicht verwendete Kapseln nach Beendigung der Behandlung zurückzugeben (die Beseitigung erfolgt entsprechend den nationalen Anforderungen)
- die Patienten daran zu erinnern, während der Behandlung und für 24 Monate nach der letzten Dosis kein Blut zu spenden

Die Patientenkarte muss die folgenden Kerninformationen enthalten:

- Informationen für Patienten über das teratogene Risiko, das mit Erivedge verbunden ist, und die Notwendigkeit, die Exposition gegenüber dem Fötus zu vermeiden
- während der Behandlung und für 24 Monate nach der letzten Dosis kein Blut zu spenden
- Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter
 - die Notwendigkeit, jeden Monat einen Schwangerschaftstest durchzuführen
 - die Notwendigkeit angemessener Schwangerschaftsverhütungsmethoden
 - die Notwendigkeit, sofort den Arzt zu informieren, wenn während der Behandlung oder in den 24 Monaten nach der Behandlung eine Schwangerschaft vermutet wird

- Informationen für Männer
 - die Notwendigkeit, bei Geschlechtsverkehr mit ihrer Partnerin Kondome anzuwenden
 - während der Behandlung und für 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen zu spenden
 - die Notwendigkeit, den Arzt zu informieren, wenn die Partnerin vermutet schwanger zu sein während der Patient mit Erivedge behandelt wird oder in den 2 Monaten nach der Behandlung
- die Erinnerung, nicht verwendete Kapseln nach Beendigung der Behandlung zurückzugeben (die Beseitigung erfolgt entsprechend den nationalen Anforderungen)
- die Notfalloffnummer

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erivedge 150 mg Hartkapseln
Vismodegib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Vismodegib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln nicht zerdrücken, öffnen oder kauen
Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Risiko für schwere Geburtsfehler
Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit einnehmen
Halten Sie sich an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung zurückzugeben

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/848/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

erivedge

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erivedge 150 mg Hartkapseln
Vismodegib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 150 mg Vismodegib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Die Kapseln nicht zerdrücken, öffnen oder kauen
Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Risiko für schwere Geburtsfehler
Nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit einnehmen
Halten Sie sich an das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen

10. GEBEENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendete Kapseln sind nach Ende der Behandlung zurückzugeben

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/848/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Erivedge 150 mg Hartkapseln Vismodegib

Erivedge kann schwere Geburtsfehler verursachen. Es kann zum Tod eines Babys führen, bevor oder kurz nachdem es geboren wurde. Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden. Befolgen Sie die Hinweise zur Verhütung, die in dieser Gebrauchsinformation beschrieben sind.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Erivedge und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Erivedge beachten?
3. Wie ist Erivedge einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Erivedge aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Erivedge und wofür wird es angewendet?

Was ist Erivedge?

Erivedge ist ein Arzneimittel gegen Krebs und enthält den Wirkstoff Vismodegib.

Wofür wird Erivedge angewendet?

Erivedge wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die einen bestimmten Typ von Hautkrebs haben, ein sogenanntes fortgeschrittenes Basalzellkarzinom. Es wird angewendet, wenn der Krebs:

- sich in andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (sogenanntes „metastasiertes“ Basalzellkarzinom)
- sich in die umliegenden Bereiche ausgebreitet hat (sogenanntes „lokal fortgeschrittenes“ Basalzellkarzinom) und Ihr Arzt entscheidet, dass eine Operation oder eine Strahlentherapie nicht geeignet sind.

Wie funktioniert Erivedge?

Ein Basalzellkarzinom entwickelt sich, wenn das Erbgut (DNA) der normalen Hautzellen beschädigt wird und der Körper diese Beschädigung nicht reparieren kann. Durch diese Beschädigung kann die Art und Weise, wie bestimmte Proteine in diesen Zellen funktionieren, verändert sein. Die beschädigten Zellen können kanzerogen werden und anfangen zu wachsen und sich zu teilen. Erivedge ist ein Arzneimittel gegen Krebs und wirkt, indem es eines der Schlüsselproteine kontrolliert, das an der Entstehung eines Basalzellkarzinoms beteiligt ist. Dadurch kann das Wachstum der Krebszellen

verlangsamt oder gestoppt oder die Krebszellen sogar abgetötet werden, wodurch sich Ihr Hautkrebs eventuell verkleinert.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Erivedge beachten?

Lesen Sie die genauen Anweisungen in den Dokumenten, die Ihnen Ihr Arzt ausgehändigt hat, insbesondere in Bezug auf die Wirkung von Erivedge auf ungeborene Babys.

Lesen Sie die Anweisungen in der Patientenbroschüre und auf der Patientenkarte, die Ihnen Ihr Arzt ausgehändigt hat, sorgfältig durch und befolgen Sie diese.

Erivedge darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Vismodegib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwanger** sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, während der Behandlung oder in den 24 Monaten nach Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels schwanger zu werden. Der Grund hierfür ist, dass Erivedge Ihr ungeborenes Baby schädigen oder zu dessen Tod führen kann.
- wenn Sie **stillen** oder beabsichtigen, während der Behandlung oder in den 24 Monaten nach Ihrer letzten Dosis zu stillen. Der Grund hierfür ist, dass nicht bekannt ist, ob Erivedge in die Muttermilch übertritt und somit Ihrem Baby schaden kann.
- wenn Sie schwanger werden können, aber die notwendigen Verhütungsmaßnahmen, die im **Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm** dargestellt sind, nicht anwenden können oder wollen.
- wenn Sie ebenfalls Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) einnehmen – ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird (siehe „Einnahme von Erivedge zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Weitere Informationen zu den oben genannten Punkten finden Sie in den Abschnitten „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“ und „Verhütung – bei Männern und Frauen“.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein. Fragen Sie vor der Anwendung von Erivedge bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Fragen zu Informationen in diesem Abschnitt haben, bevor Sie Erivedge einnehmen:

- Sie sollen während der ganzen Behandlungszeit und noch 24 Monate nach Erhalt der letzten Dosis dieses Arzneimittels kein Blut spenden.
- Wenn Sie ein Mann sind, sollen Sie während der Behandlung mit Erivedge und noch 2 Monate nach der letzten Dosis keine Samen spenden.
- Ihr Arzt sollte Ihre Haut regelmäßig auf eine bestimmte Art von Krebs, das sogenannte „kutane Plattenepithelkarzinom“, kontrollieren. Es ist nicht bekannt, ob das Plattenepithelkarzinom mit der Behandlung mit Erivedge in Verbindung steht. Normalerweise tritt diese Art der Erkrankung auf sonnengeschädigter Haut auf, bleibt lokal und kann geheilt werden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Änderungen Ihrer Haut bemerken.
- Geben Sie dieses Arzneimittel niemals an andere Personen weiter. Geben Sie nicht verwendete Kapseln am Ende Ihrer Behandlung zurück. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wo Sie die Kapseln am besten zurückgeben können.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Erivedge wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob es bei Patienten dieser Altersgruppe sicher oder wirksam ist. Erivedge kann bewirken, dass das Knochenwachstum aufhört. Dies kann auch noch nach dem Absetzen von Erivedge vorkommen. In Tierstudien mit diesem Arzneimittel wurden Probleme beim Knochen- und Zahnwachstum beobachtet.

Einnahme von Erivedge zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Hierzu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, Vitamine und pflanzliche Mittel.

Manche Arzneimittel können die Wirkungsweise von Erivedge beeinflussen oder die Möglichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen vergrößern. Erivedge kann ebenfalls die Wirkungsweise von anderen Arzneimitteln beeinträchtigen.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rifampicin – wird bei bakteriellen Infektionen angewendet,
- Carbamazepin, Phenytoin – wird bei Epilepsie angewendet,
- Ezetimib und Statine, wie z.B. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin – wird bei hohem Cholesterin angewendet,
- Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Valsartan,
- Topotecan – wird bei bestimmten Krebsarten angewendet,
- Sulfasalazin – wird bei bestimmten Entzündungen angewendet, und insbesondere
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird, denn es darf nicht gleichzeitig mit Erivedge eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Schwangerschaft

Nehmen Sie Erivedge nicht ein, wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, während der Behandlung oder in den 24 Monaten nach Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels, schwanger zu werden.

Sie müssen die Behandlung abbrechen und sofort Ihren Arzt informieren, wenn: Ihre Monatsblutung ausgeblieben ist oder Sie glauben, dass sie ausgeblieben ist, oder wenn Sie ungewöhnliche menstruelle Blutungen haben oder vermuten, schwanger zu sein. Wenn Sie während der Behandlung mit Erivedge schwanger werden, müssen Sie die Behandlung abbrechen und Ihren Arzt sofort benachrichtigen.

Erivedge kann schwere Geburtsfehler verursachen. Es kann auch zum Tod eines ungeborenen Babys führen. Die spezifischen Anweisungen in den Dokumenten, die Sie von Ihrem Arzt erhalten haben (das Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programm), enthalten insbesondere Informationen in Bezug auf die Wirkung von Erivedge auf ungeborene Babys.

Stillzeit

Sie dürfen während Ihrer Behandlung und noch 24 Monate nach Erhalt der letzten Dosis dieses Arzneimittels nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Erivedge in die Muttermilch übergeht und Ihrem Säugling schaden kann.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Erivedge kann bei Frauen die Fähigkeit, Kinder zu bekommen, beeinträchtigen. Bei manchen Frauen, die Erivedge anwenden, ist die Monatsblutung ausgeblieben. Sollte das bei Ihnen der Fall sein, ist nicht bekannt, ob Ihre Monatsblutung wieder einsetzen wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in der Zukunft Kinder haben möchten.

Verhütung – bei Männern und Frauen

Frauen, die Erivedge einnehmen

Fragen Sie vor Beginn der Behandlung Ihren Arzt, ob Sie schwanger werden können. Auch wenn Sie keine Monatsblutung mehr bekommen, ist es wichtig, dass Sie Ihren Arzt fragen, ob das Risiko besteht, dass Sie schwanger werden könnten.

Wenn Sie schwanger werden können:

- müssen Sie Vorsichtsmaßnahmen treffen, damit Sie nicht schwanger werden, während Sie Erivedge einnehmen
- müssen Sie 2 Methoden der Schwangerschaftsverhütung anwenden, eine sehr zuverlässige Methode und eine Barrieremethode (siehe Beispiele weiter unten)
- müssen Sie die Verhütungsmaßnahmen noch 24 Monate nach Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels anwenden, da Erivedge nach Ihrer letzten Dosis noch bis zu 24 Monate in Ihrem Körper bleiben kann.

Empfohlene Verhütungsmethoden: Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die beiden für Sie am besten geeigneten Verhütungsmethoden.

Wenden Sie eine sehr zuverlässige Methode an, wie zum Beispiel:

- eine Depotspritze zur Verhütung
- eine Spirale (Intrauterinpeessar oder intrauterine Methode)
- operative Sterilisation.

Wenden Sie ebenfalls eine Barrieremethode an, wie zum Beispiel:

- ein Kondom (mit Spermiziden, wenn verfügbar)
- ein Diaphragma (mit Spermiziden, wenn verfügbar).

Ihr Arzt wird bei Ihnen einen Schwangerschaftstest durchführen:

- innerhalb von maximal 7 Tagen vor Beginn der Behandlung – um sicherzustellen, dass Sie nicht bereits schwanger sind
- einmal im Monat während der Behandlung.

Sie müssen Ihren Arzt während der Behandlung oder während 24 Monaten nach Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels sofort informieren, wenn:

- Sie glauben, dass Ihre Verhütungsmethode versagt hat, egal aus welchen Gründen,
- Ihre Monatsblutung aussetzt,
- Sie keine Verhütungsmethoden mehr anwenden,
- Sie eine andere Verhütungsmethode anwenden müssen.

Männer, die Erivedge einnehmen

Erivedge kann in die Spermien übertreten. Benutzen Sie bei Geschlechtsverkehr mit einer Frau immer ein Kondom (mit Spermiziden, wenn verfügbar), auch wenn Ihre Samenleiter durchtrennt sind (Vasektomie). Halten Sie sich während der Behandlung und noch 2 Monate nach der letzten Dosis dieses Arzneimittels daran.

Sie dürfen während der Behandlung und für 2 Monate nach Ihrer letzten Dosis dieses Arzneimittels keine Samen spenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Erivedge Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Erivedge enthält Lactose und Natrium

Erivedge enthält eine Zuckerart, die Lactose genannt wird. Bitte nehmen Sie Erivedge daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Erivedge einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Einnahme dieses Arzneimittels

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel pro Tag.

- Schlucken Sie die Kapsel als Ganzes mit einem Glas Wasser.
- Zerdrücken, öffnen oder kauen Sie die Kapsel niemals, um einen unbeabsichtigten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.
- Erivedge kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von Erivedge eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Erivedge eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Erivedge vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern fahren Sie mit der nächsten geplanten Dosis fort.

Wenn Sie die Einnahme von Erivedge abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da ansonsten Ihre Behandlung weniger wirksam sein kann.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Erivedge kann schwere Geburtsfehler verursachen. Es kann auch zum Tod eines Babys führen, bevor oder kurz nachdem es geboren wurde. Sie dürfen während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden (siehe Abschnitt 2. „Erivedge darf nicht eingenommen werden“ und „Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit“).

Sonstige Nebenwirkungen nach Schweregrad und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Aussetzen der Monatsblutung bei Frauen im gebärfähigen Alter
- Appetitverlust und Gewichtsverlust
- Müdigkeitsgefühl
- Muskelspasmen
- Durchfall
- Haarausfall (Alopezie)
- Ausschlag

- Verändertes Geschmacksempfinden oder vollständiger Geschmacksverlust
- Verstopfung
- Erbrechen oder Gefühl, erbrechen zu müssen (Übelkeit)
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Gelenkschmerzen
- Schmerzen (allgemein) oder Schmerzen in Armen, Beinen
- Juckreiz.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schmerzen in Brust, Rücken oder Leiste
- Kraftlosigkeit oder Schwäche (Asthenie)
- Austrocknung (Dehydratation)
- Muskel-, Sehnen-, Band- oder Knochenschmerzen
- Magenschmerzen
- Geschmacksverlust
- Unnormales Haarwachstum
- Ausfallende Wimpern (Madarosis)
- Veränderungen in Bluttests, einschließlich erhöhter Leberwerte bei Lebertests oder erhöhter Werte der Kreatinphosphokinase (ein Protein, das hauptsächlich in Muskeln zu finden ist).

Häufigkeit nicht bekannt

- Hemmung des Knochenwachstums (vorzeitiger Epiphysenschluss)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Erivedge aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall.
- Geben Sie nicht verwendete Kapseln am Ende Ihrer Behandlung zurück. Diese Maßnahme hilft Fehlgebrauch vorzubeugen und die Umwelt zu schützen. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wo Sie die Kapseln am besten zurückgeben können.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Erivedge enthält

- Der Wirkstoff ist: Vismodegib. Jede Hartkapsel enthält 150 mg Vismodegib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Kapselinhalt: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Povidon (K29/32), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz (Typ A), Talkum und Magnesiumstearat.
- Kapselhülle: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172), Titandioxid (E171), Gelatine.
- Drucktinte: Schellack und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Erivedge aussieht und Inhalt der Packung

Die Kapseln haben ein pinkfarbenedes, opakes Unterteil mit dem Aufdruck „150 mg“ und ein graues Oberteil mit der Aufschrift „VISMO“ in schwarzer, zum Verzehr geeigneter Tinte. Sie sind in Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss mit 28 Kapseln erhältlich. Jede Packung enthält eine Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Als Bestandteil des Erivedge Schwangerschaftsverhütungs-Programms erhalten alle Patienten eine

- Patientenbroschüre
- Patientenkarte.

Beachten Sie bitte für weitere Informationen diese Dokumente.