

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Erivedge 150 mg kapsel, hard

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 150 mg vismodegib.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 71,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Ugjennomsiktig, rosa bunn merket “150 mg” og en ugjennomsiktig grå topp merket “VISMO” med sort trykkfarge. Kapselen er “størrelse 1” (dimensjon 19,0 x 6,6 mm).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Erivedge er indisert til behandling av voksne med:

- symptomatisk metastaserende basalcellekarsinom
- lokalavansert basalcellekarsinom som ikke er egnet for kirurgi eller strålebehandling (se pkt. 5.1)

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Erivedge skal bare foreskrives av eller under tilsyn av en kvalifisert lege med erfaring i behandling av de godkjente indikasjonene.

#### Dosering

Den anbefalte dose er én kapsel 150 mg én gang daglig.

#### Glemte doser

Dersom en dose glemmes, skal pasienten få beskjed om ikke å ta den glemte dosen, men fortsette med den neste planlagte dosen.

#### Behandlingsvarighet

I kliniske studier ble behandling med Erivedge fortsatt inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Behandlingspauser på opptil 4 uker var tillatt basert på individuell toleranse.

Nytten av kontinuerlig behandling må vurderes regelmessig, hvor den optimale behandlingstiden varieres for hver individuelle pasient.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2). Av totalt 138 pasienter fra 4 kliniske studier med Erivedge ved avansert basalelcellekarsinom, var omtrent 40 % av pasientene  $\geq 65$  år og det ble ikke observert forskjeller i sikkerhet og effekt mellom disse pasientene og yngre pasienter.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det er ikke forventet at lett og moderat nedsatt nyrefunksjon vil påvirke eliminasjonen av vismodegib og ingen dosejustering er nødvendig. Svært begrensede data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye for bivirkninger.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon definert i henhold til kriteriene fra National Cancer Institute Organ Dysfunction Working group (NCI-ODWG) for nedsatt leverfunksjon:

- lett: total bilirubin (TB)  $\leq$  øvre grense av normal (ULN), aspartat aminotransferase (ASAT)  $>$  ULN eller ULN  $<$  TB  $\leq 1,5$  x ULN, enhver ASAT
- moderat:  $1,5$  x ULN  $<$  TB  $<$   $3$  x ULN, enhver ASAT
- alvorlig:  $3$  x ULN  $<$  TB  $<$   $10$  x ULN, enhver ASAT

(se pkt. 5.2)

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Erivedge hos barn og unge under 18 år har ikke blitt fastslått.

Dette legemidlet bør ikke brukes til barn og ungdom under 18 år av hensyn til forhold vedrørende sikkerhet (se pkt. 4.4 og 5.3).

## Administrasjonsmåte

Erivedge er til oral bruk. Kapslene må svelges hele med vann, med eller uten mat (se pkt. 5.2). Kapslene må ikke åpnes, for å unngå unødvendig eksponering av pasienter eller helsepersonell.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Gravide eller ammende kvinner (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Fertile kvinner, som ikke overholder Erivedge graviditetsforebyggende program (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig administrering av johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Embryoføtal død eller alvorlige fosterskader

Erivedge kan forårsake embryoføtal død eller alvorlige fosterskader dersom det gis til en gravid kvinne (se pkt. 4.6). Hemmere av Hedgehog-signalveien (se pkt. 5.1), slik som vismodegib, har vist seg å være embryotoksisk og/eller teratogent hos flere dyrearter og kan forårsake alvorlige misdannelser, inkludert misdannelser i kraniet og ansiktsskjelettet, midtlinjedefekter og defekte lemmer (se pkt. 5.3). Erivedge må ikke brukes ved graviditet.

### Kriterier hos en fertil kvinne (WCBP)

En fertil kvinne er definert i det graviditetsforebyggende programmet til Erivedge som:

- en kjønnsmoden kvinne som
  - har menstruert i løpet av de siste 12 månedene,
  - ikke har utført hysterektomi eller bilateral ooforektomi, eller som ikke har medisinsk bekreftet permanent prematur ovariesvikt,

- ikke har XY-genotype, Turners syndrom eller uterus agenesi,
- som har amenoré etter kreftbehandling, inkludert behandling med Erivedge

### Rådgeving

#### *Til fertile kvinner*

Erivedge er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke overholder det graviditetsforebyggende programmet til Erivedge.

En fertil kvinne må forstå at:

- Erivedge eksponerer fosteret for teratogen risiko,
- Hun må ikke ta Erivedge hvis hun er gravid eller planlegger å bli gravid,
- Hun må ha en negativ graviditetstest utført av helsepersonell innen 7 dager før behandling med Erivedge starter,
- Hun må ha en negativ graviditetstest månedlig under behandling, selv om hun har amenoré,
- Hun må ikke bli gravid når hun tar Erivedge eller i løpet av 24 måneder etter hennes siste dose,
- Hun må kunne overholde effektive prevensjonsmetoder,
- Hun må bruke 2 anbefalte prevensjonsmetoder (se avsnitt "Prevensjon" under og pkt. 4.6) når hun tar Erivedge, såfremt hun ikke forplikter seg til ikke å ha samleie (avholdenhet),
- Hun må informere legen sin hvis noe av følgende skjer under behandling eller i løpet av 24 måneder etter hennes siste dose:
  - Hvis hun blir gravid eller har grunn til å tro at hun er gravid,
  - Hvis forventet menstruasjon uteblir,
  - Hvis hun slutter å bruke prevensjonsmiddel, med mindre hun forplikter seg til å ikke ha samleie (avholdenhet),
  - Hvis hun trenger å bytte prevensjonsmiddel under behandlingen,
- Hun må ikke amme når hun tar Erivedge eller i 24 måneder etter siste dose.

#### *Til menn*

Vismodegib finnes i sæd. For å unngå potensiell eksponering av foster under graviditet må en mannlig pasient forstå at:

- Erivedge eksponerer fosteret for teratogen risiko dersom han har ubeskyttet sex med en gravid kvinne,
- Han må alltid bruke anbefalt prevensjonsmetode (se avsnitt om prevensjon under og pkt. 4.6),
- Han må informere legen sin hvis en kvinnelig partner blir gravid når han tar Erivedge eller i løpet av 2 måneder etter hans siste dose.

#### *For helsepersonell (HCP)*

Helsepersonell må undervise pasientene slik at de forstår og bekrefter alle betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet til Erivedge.

### Prevensjon

#### *Fertile kvinner (WCBP)*

Kvinnelige pasienter må bruke to anbefalte prevensjonsmetoder inkludert en meget sikker metode og en barrieremetode under behandling med Erivedge og i 24 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6).

#### *Menn*

Mannlige pasienter må alltid bruke kondom (med sæddrepende middel hvis tilgjengelig), selv etter vasektomi, ved samleie med en kvinnelig partner når han tar Erivedge og i 2 måneder etter siste dose (se pkt. 4.6).

### Graviditetstesting

Hos fertile kvinner skal en graviditetstest utføres under medisinsk tilsyn av helsepersonell 7 dager innen behandlingsstart og månedlig under behandlingen. Graviditetstester bør ha minimum sensitivitet på 25 mIE/ml, ettersom hva som finnes lokalt tilgjengelig. Pasienter som får amenoré i løpet av behandlingen med Erivedge skal fortsette med månedlig graviditetstesting så lenge de er under behandling.

### Forskrivnings- og utleveringsrestriksjoner for fertile kvinner (WCBP)

Første forskrivning og utlevering skal skje innen maksimalt 7 dager etter en negativ graviditetstest (dag for testing av graviditet = dag 1). Resept på Erivedge skal begrenses til 28 dagers behandling og fortsatt behandling krever en ny resept.

### Undervisningsmaterie

For å kunne hjelpe helsepersonell og pasienter med å forhindre embryo- og fostereksponeering for Erivedge vil innehaver av markedsføringstillatelsen gi ut undervisningsmaterie (det graviditetsforebyggende programmet for Erivedge) hvor den potensielle risikoen ved bruken av Erivedge er presisert.

### Effekt ved postnatal utvikling

Prematur lukking av epifyseplaten har blitt rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med Erivedge. Den lange halveringstiden ved eliminering av legemidlet gjør at lukking kan forekomme eller utvikle seg etter at behandlingen blir avsluttet. Hos dyrearter er det vist at vismodegib kan forårsake alvorlige irreversible endringer i voksende tenner (degenerering/nekrose av odontoblaste, dannelse av væskefylte cyster i tannpulpa, ossifikasjon av rotkanalen og blødninger) og lukking av epifyseplaten. Disse funnene indikerer en potensiell risiko for lav høyde og misdannelse av tenner hos spedbarn og barn (se pkt. 5.3).

### Bloddonasjon

Pasienter bør ikke gi blod mens de tar Erivedge og i 24 måneder etter siste dose.

### Sæddonasjon

Mannlige pasienter skal ikke donere sæd under behandling med Erivedge og de første 2 måneder etter siste dose.

### Interaksjoner

Samtidig behandling med sterke CYP-induserende legemidler (for eksempel rifampicin, karbamazepin eller fenytoin) bør unngås, siden redusert plasmakonsentrasjon og virkning av Erivedge ikke kan utelukkes (se også pkt. 4.5).

### Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)

Pasienter med avansert BCC har en øket risiko for å utvikle cuSCC. Tilfeller av cuSCC har vært rapportert hos pasienter med avansert BCC som behandles med Erivedge. Det er ikke fastslått om cuSCC er relatert til Erivedge-behandling. Derfor skal alle pasienter som behandles med Erivedge undersøkes jevnlig og eventuelt gis standardbehandling mot cuSCC.

### Ytterligere forsiktighetsregler

Pasienter bør informeres om at de aldri må gi dette legemidlet til andre personer. Ikke anvendt legemiddel bør umiddelbart destrueres i overensstemmelse med lokale krav (kan returneres til apoteket eller behandlende lege).

### Hjelpestoffer

Erivedge kapsler inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. at det er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekt av samtidige legemidler på vismodegib

Det er ikke forventet klinisk signifikante farmakokinetiske (PK) interaksjoner mellom vismodegib og legemidler som øker pH. Resultater fra en klinisk studie viste 33 % lavere konsentrasjon av ubundet

vismodegib etter 7 dager samtidig administrering med 20 mg rabeprazol (en protonpumpehemmer), når gitt 2 timer før administrasjon av vismodegib. Denne interaksjonen forventes ikke å være klinisk signifikant.

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom vismodegib og CYP450 hemmere er ikke forventet. Resultater fra en klinisk studie viste 57 % økning i konsentrasjonene av ubundet vismodegib på dag 7 etter samtidig administrering av 400 mg flukonazol (en moderat CYP2C9 hemmer) daglig. Denne interaksjonen forventes ikke å være klinisk signifikant. Itrakonazol (en sterk CYP3A4 hemmer) 200 mg daglig påvirket ikke vismodegib AUC<sub>0-24 t</sub> etter 7 dagers samtidig administrering hos friske frivillige.

Det er ikke forventet klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom vismodegib og P-glykoprotein (P-gp) hemmere. Resultater fra en klinisk studie hos friske frivillige viste ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetisk interaksjon mellom vismodegib og itrakonazol (en sterk P-gp hemmer).

Når vismodegib administreres sammen med CYP induserende legemidler (rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt), kan eksponeringen for vismodegib reduseres (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### Effekt av vismodegib på samtidige legemidler

##### *Hormonelle prevensjonsmidler*

Resultater fra en legemiddelinteraksjonsstudie utført med kreftpasienter demonstrerte at systemisk eksponering for etinyløstradiol og noretisteron ikke forandres når det gis samtidig med vismodegib. Interaksjonsstudien varte imidlertid kun i 7 dager og det kan ikke utelukkes at vismodegib etter lengre behandling er et induksjonsmiddel for enzymer som metaboliserer svangerskapsforebyggende steroider. Induksjon kan føre til nedgang i systemisk konsentrasjon av det steroide prevensjonsmidlet og dermed redusert svangerskapsforebyggende effekt.

##### *Effekter på spesifikke enzymer og transportører*

*In vitro*-studier indikerer at vismodegib har potensiale til å opptre som en hemmer av brystkreftresistens-protein (BCRP). *In vivo* interaksjonsdata er ikke tilgjengelig. Det kan ikke utelukkes at vismodegib kan gi en økt eksponering for legemidler som transporteres av dette proteinet, som for eksempel rosuvastatin, topotekan og sulfasalazin. Samtidig administrasjon bør gjøres med forsiktighet og dosejustering kan være nødvendig.

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom vismodegib og CYP450 substrater er ikke forventet. *In vitro* var CYP2C8 den mest sensitive CYP-isoformen for hemming av vismodegib. Resultater fra interaksjonsstudier av legemidler gjennomført hos pasienter med kreft, har imidlertid vist at systemisk eksponering for rosiglitazon (et CYP2C8-substrat) ikke endres ved samtidig administrering med vismodegib. Dermed kan inhibering av CYP enzymer av vismodegib *in vivo* utelukkes.

*In vitro* er vismodegib en hemmer av OATP1B1. Det kan ikke utelukkes at vismodegib kan øke eksponeringen for OATP1B1 substrater, for eksempel bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan og statiner. Spesiell forsiktighet bør utvises dersom vismodegib blir administrert i kombinasjon med ethvert statin.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner (WCBP)

På grunn av risikoen for embryoføtal død eller alvorlige fosterskader forårsaket av vismodegib, må kvinner som tar Erivedge ikke være gravide, bli gravide under behandling eller i løpet av 24 måneder etter siste dose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Erivedge er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke overholder det graviditetsforebyggende programmet til Erivedge.

### *I tilfelle graviditet eller uteblitt menstruasjon*

Hvis pasienten blir gravid, menstruasjon uteblir eller hun av ulike årsaker mistenker at hun kan være gravid, må hun umiddelbart gi beskjed til behandlende lege.

Ved vedvarende uteblitt menstruasjon under behandling med Erivedge, bør årsaken antas å være graviditet inntil medisinsk bekreftelse.

### Prevensjon hos menn og kvinner

#### *Fertile kvinner (WCBP)*

Fertile kvinner må benytte effektive prevensjonsmetoder. Hun må bruke to anbefalte prevensjonsmetoder inkludert en meget sikker metode og en barrieremetode under behandling med Erivedge og i 24 måneder etter siste dose.

Fertile kvinner som opplever uregelmessig eller uteblitt menstruasjon, må følge alle råd om sikker prevensjon.

#### *Menn*

Vismodegib finnes i sæd. For å unngå potensiell eksponering av foster under graviditet må mannlige pasienter alltid bruke kondom (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig), selv etter vasektomi, ved samleie med en kvinnelig partner når han tar Erivedge og i 2 måneder etter siste dose.

*Følgende er anbefalte former for meget sikre metoder:*

- Hormonelle depotinjeksjoner,
- Sterilisering,
- Vasektomi,
- Spiral (IUD).

*Følgende er anbefalte former for barrieremetoder:*

- Kondomer for menn (med sæddrepende midler, hvis tilgjengelig)
- Pessar (med sæddrepende midler, hvis tilgjengelig).

### Graviditet

Erivedge kan forårsake embryoføtal død eller alvorlige fosterskader dersom det gis til en gravid kvinne (se pkt. 4.4). Hemmere av hedgehog-signalveien (se pkt. 5.1), slik som vismodegib, har vist seg å være embryotoksisk og/eller teratogent i flere dyrearter og kan forårsake alvorlige misdannelser, inkludert misdannelser i kraniet og ansiktsskjelettet, utviklingsavvik i midtlinjen og misdannelser av lemmene (se pkt. 5.3). Dersom graviditet inntreffer hos en kvinne som behandles med Erivedge, må behandlingen avsluttes umiddelbart.

### Amming

Det er ukjent i hvilken grad vismodegib skilles ut i morsmelk. På grunn av risikoen for alvorlige utviklingsdefekter skal ikke kvinner amme under behandling med Erivedge eller i løpet av 24 måneder etter siste dose (se pkt. 4.3 og 5.3).

### Fertilitet

Kvinnens fertilitet kan bli nedsatt ved behandling med Erivedge (se pkt. 5.3). Det er ikke kjent om den nedsatte fertiliteten er reversibel. I tillegg har amenoré vært observert i kliniske studier med fertile kvinner (se pkt. 4.8). Strategier for å bevare fertiliteten bør diskuteres med kvinner i fertil alder før behandlingen med Erivedge starter.

Det er ikke forventet nedsatt mannlige fertilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Erivedge har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene, som oppsto hos  $\geq 30$  % av pasientene, var muskelspasmer (74,6 %), alopeci (65,9 %), dysgeusi (58,7 %), vektreduksjon (50,0 %), fatigue (47,1 %), kvalme (34,8 %) og diaré (33,3 %).

### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er presentert i tabell 1 nedenfor etter organklassesystem og absolutt frekvens.

Frekvensene er definert som:

Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )

Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ )

Svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Innen hver frekvenskategori er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Sikkerheten av Erivedge har blitt vurdert i kliniske studier med 138 pasienter behandlet for avansert basalcellekarsinom (aBCC), som inkluderer både metastaserende BCC (mBCC) og lokalavansert BCC (laBCC). I fire, åpne kliniske fase 1- og fase 2-studier ble pasientene behandlet med minst én dose Erivedge som monoterapi på  $\geq 150$  mg. Doser på  $> 150$  mg resulterte ikke i forhøyet plasmakonsentrasjon i kliniske studier og pasienter med doser på  $> 150$  mg har blitt inkludert i analysene. I tillegg ble sikkerhet vurdert i en studie etter markedsføring som inkluderte 1215 aBCC pasienter, som kunne evalueres med hensyn til sikkerhet og ble behandlet med 150 mg. Generelt var den observerte sikkerhetsprofilen sammenfallende hos både pasienter med mBCC og laBCC gjennom studier som beskrevet nedenfor.



**Tabell 1 Forekomst av bivirkninger hos pasienter behandlet med Erivedge i kliniske studier**

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Dehydrering	
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi Ageusi	Hypogeusi	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Diaré Forstoppelse Oppkast Dyspepsi	Smerter i øvre abdomen Abdominale smerter	
Sykdommer i lever og galleveier		Økning i leverenzym <sup>**</sup>	
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi Pruritus Utslett	Madarosis Unormal hårvekst	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer Artralgi Smerter i ekstremitetene	Ryggsmerter Muskel/skjelettsmerter i brystet Myalgi Smerter i siden Muskel- og skjelettsmerter Økning i blod kreatininfosfokinase <sup>***</sup>	Prematur epifyselukking <sup>****</sup>
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré <sup>*</sup>		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vektreduksjon Fatigue Smerter	Asteni	
<p>All rapportering er basert på bivirkninger av alle grader ved bruk av National Cancer Institute sin "Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0", bortsett fra når annet er notert.  <sup>*</sup>Av de 138 pasientene med avansert BCC var det 10 fertile kvinner. Blant disse kvinnene var amenoré observert hos 3 (30 %) pasienter.                      MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.  <sup>**</sup>Inkluderer følgende termer: unormal leverfunksjonstest, økt bilirubin i blodet, økt gammaglutamyltransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalinfosfatase, økt leverenzym.  <sup>***</sup>Observed hos pasienter i en studie etter markedsføring med 1215 pasienter som kunne vurderes med hensyn til sikkerhet  <sup>****</sup>Individuelle tilfeller har blitt rapportert hos pasienter med medulloblastom under bruk etter markedsføring (se pkt. 4.4)</p>			

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Erivedge har blitt administrert med doser 3,6 ganger høyere enn den anbefalte dosen på 150 mg per dag. Det ble ikke observert økning i plasmanivået av vismodegib eller toksisitet i disse kliniske studiene.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX43.

#### Virkningsmekanisme

Vismodegib er en oralt tilgjengelig småmolekylær hemmer av Hedgehog-signalveien. Via transmembranproteinet Smoothed (SMO) fører Hedgehog-signalveien til aktivering og nukleær lokalisasjon av GLI-transkripsjonsfaktorer (Glioma-Associated Oncogene) og induksjon av Hedgehog målgener. Mange av disse genene er involvert i proliferasjon, overlevelse og differensiering. Vismodegib binder seg til og hemmer SMO-proteinet og dermed blokkeres signaloverføringen via Hedgehog.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Hovedstudien ERIVANCE BCC (SHH4476g), var en internasjonal, enarmet, multisenter-studie med 2-kohorter. mBCC var definert som BCC med spredning til andre deler av kroppen enn huden, inkludert lymfeknuter, lunger, skjelett og/eller indre organer. Pasienter med laBCC hadde kutane lesjoner som ikke var egnet for kirurgi (inoperable, gjentakende tilbakefall hvor kurativ reseksjon anses å være uhensiktsmessig eller hos pasienter hvor kirurgi ville ha resultert i betydelig deformasjon eller morbiditet) og hvor strålebehandling ikke var vellykket eller kontraindisert eller uhensiktsmessig. Før studieinkludering var BCC-diagnosen histologisk bekreftet. Pasienter med Gorlin syndrom, som hadde minst en aBCC-lesjon og oppfylte inklusjonskriteriene, var kvalifisert til å delta i studiet. Pasientene ble behandlet med én daglig oral dose på 150 mg Erivedge.

Median alder av populasjonen som kunne vurderes med hensyn til effekt var 62 år (46 % var minst 65 år), 61 % menn og 100 % hvite. I mBCC-kohorten var 97 % av pasientene tidligere behandlet, inkludert kirurgi (97 %), strålebehandling (58 %) og systemiske behandlinger (30 %). For laBCC-kohorten (n=63) var 94 % av pasientene tidligere behandlet, inkludert kirurgi (89 %), strålebehandling (27 %) og systemisk/lokal behandling (11 %). Median behandlingsvarighet var 12,9 måneder (fra 0,7 til 47,8 måneder).

Primært endepunkt var objektiv responsrate (ORR) vurdert av en uavhengig vurderingskomité (independent review facility (IRF)) og er oppsummert i tabell 2. Objektiv respons var definert som komplett eller delvis respons fastslått i to konsekutive vurderinger med 4 ukers mellomrom. I mBCC-kohorten var tumorrespons vurdert i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) versjon 1.0. I laBCC-kohorten var vurderingen av tumorrespons basert på visuell vurdering av ytre tumor og sår dannelse, bildetaking av tumor (når det var egnet) og tumorbiopsi. I laBCC-kohorten var en pasient vurdert som responder, hvis minst ett av de følgende kriteriene var innfridd og pasienten ikke opplevde progresjon: (1)  $\geq 30\%$  reduksjon i lesjonsstørrelse (sum av den lengste diameteren (SLD)) fra baseline i mål-lesjonen ved stråleterapi, (2)  $\geq 30\%$  reduksjon av SLD fra baseline av den ytre synlige dimensjonen av mål-lesjonen, (3) komplett resolusjon av sår dannelsene i alle mål-lesjonene. Nøkkeldata er sammenfattet i tabell 2.

**Tabell 2 SHH4476g effektresultat for Erivedge (IRF-vurdert 21 måneders oppfølging og utprøver-vurdert 39 måneders oppfølging, etter at siste pasient ble inkludert): pasienter som kunne vurderes med hensyn til effekt<sup>\*,†</sup>**

	IRF-vurdert		Utprøver-vurdert	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
Respondere	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
95 % KI for generell response	(19,2 %, 51,8 %)	(35,5 %, 60,6 %)	(30,8 %, 66,2 %)	(47,2 %, 71,7 %)
Komplett respons	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Delvis respons	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabil sykdom	20	22	14	15
Progressiv sykdom ‡	1	8	2	6
Median varighet av respons (måneder)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95 % KI)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)	(5,6, 17,0)	(9,0, 37,6)
Median progresjonsfri overlevelse (måneder)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95 % KI)	(7,4,11,1)	(7,4, 14,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, 28,0)
Median OS, (måneder)			33,4	NE
(95 % KI)			(18,1, NE)	(NE, NE)
1-års overlevelsesrate			78,7 %	93,2 %
(95 % KI)			(64,7, 92,7)	(86,8, 99,6)

NE = ikke estimerbart

\* Pasientpopulasjon som kan vurderes med hensyn til effekt inkluderer alle pasienter som fikk enhver mengde med Erivedge og der en uavhengig patologs vurdering av arkivert vevs- eller baselinebiopsi var sammenfallende med BCC.

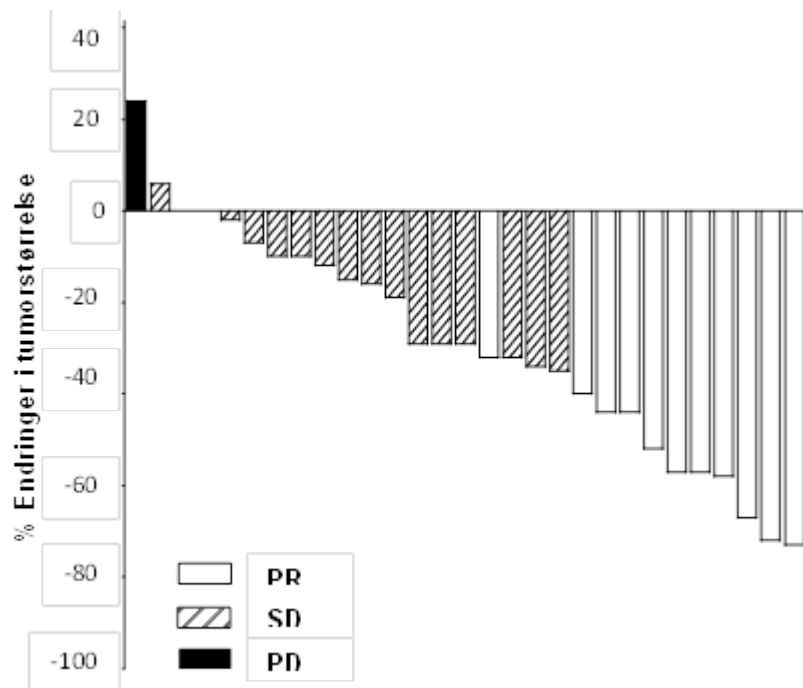
† Ikke evaluerbar/manglende data inkludert 1 mBCC- og 4 laBCC-pasienter.

‡ Progresjon i laBCC-kohorten er definert som oppfylning av noen av de følgende kriteriene: (1)  $\geq 20\%$  økning i summen av den lengste diameteren (SLD) fra nadir i mållesjonen (enten ved stråleterapi eller ved den ytre synlige dimensjonen), (2) Ny sårdannelse på mållesjonen som vedvarer uten tegn til sårheling i minimum 2 uker. (3) Nye lesjoner ved stråleterapi eller fysisk undersøkelse (4) Progresjon av mål lesjon (ikke mållesjon) ved RECIST.

\*\*54 % av laBCC-pasientene hadde ingen histopatologiske tegn til BCC ved 24 uker.

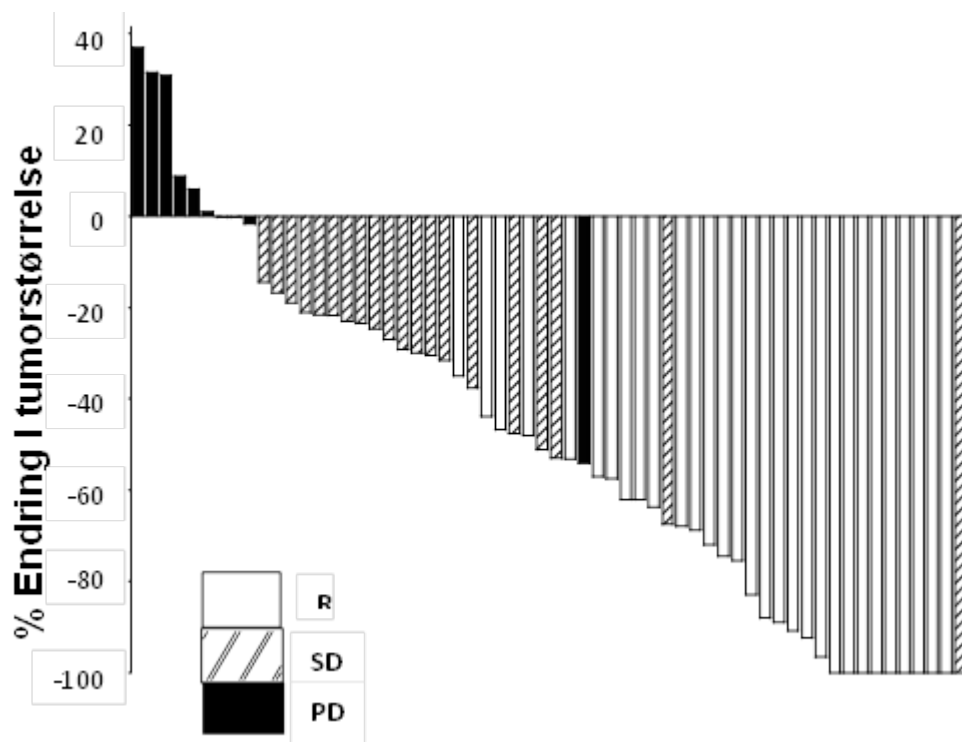
Som vist i stolpediagrammet i figur 1 og 2, som inneholder maksimum størrelsesreduksjon av mållesjon(ene) for hver pasient, opplevde flertallet av pasientene i begge kohortene krymping av tumor, vurdert ved IRF.

**Figur 1 SHH4476g metastaserende BCC-kohort**



Merknad: Tumorstørrelse er basert på den lengste dimensjonen av mål-lesjonene. PD=progressiv sykdom, SD=stabil sykdom, PR=delvis respons. 3 pasienter hadde sin beste prosentvise endring av tumorstørrelse på 0 %. Disse er representert med en liten positiv stolpe i figuren. 4 pasienter ble ekskludert fra figuren: 3 pasienter med stabil sykdom ble vurdert å ha ikke egnede lesjoner og 1 pasient kunne ikke vurderes.

**Figur 2 SHH4476g lokalavansert BCC-kohort**



Merknad: Tumorstørrelse er basert på den lengste dimensjonen av mål-lesjonen. PD=progressiv sykdom, SD=stabil sykdom, R=respons, \* = komplett resolusjon av sårdannelse(r). Vurdering av respons var basert på et samlet endepunkt som definert over. 4 pasienter hadde ikke lesjonsmål og ble ikke inkludert i figuren.

### *Tid til maksimal tumorreduksjon*

Blant pasienter som oppnådde reduksjon av tumor, var median tid til maksimal tumorreduksjon 5,6 og 5,5 måneder for henholdsvis laBCC- og mBCC-pasienter, basert på IRF-vurdering. I følge utprøvers vurdering var median tid til maksimal tumorreduksjon henholdsvis 6,7 og 5,5 måneder for laBCC- og mBCC-pasienter.

### *Hjertets elektrofysiologi*

I en grundig QTc-studie med 60 friske individer var det ingen effekt på QTc-intervallet ved terapeutiske doser av Erivedge.

### *Resultater fra studier etter markedsføring*

En åpen, ikke-komparativ multisenter, klinisk fase II studie ble gjennomført etter markedsføring (MO25616) hos 1232 pasienter med avansert BCC, hvor 1215 pasienter var vurdert med hensyn til effekt og sikkerhet med laBCC (n=1119) eller mBCC (n=96). LaBCC var definert som kutanøse lesjoner som var uegnet for operasjon (inoperabel eller hvor operasjon ville resultere i vesentlig deformitet) og hvor strålebehandling var uten suksess eller kontraindisert. Metastaserende BCC ble definert som histologisk bekreftet fjernmetastase. Før inklusjon i studien ble diagnose bekreftet med histologi. Pasienter ble behandlet med oral daglig dosering av Erivedge på 150 mg. Medium alder for alle pasienter var 72 år. Flertallet av pasientene var menn (57 %); 8 % hadde mBCC hvor 92 % hadde laBCC. I den metastaserende kohorten hadde flertallet av pasientene tidligere behandlinger, inkludert operasjon (91 %), strålebehandling (62 %) og systemisk behandling (16 %). I den lokalavanserte kohorten hadde flertallet av pasientene tidligere behandlinger, inkludert operasjon (85 %), strålebehandling (28 %) og systemisk behandling (7 %). Median varighet av behandling for alle pasientene var 8,6 måneder (variasjon 0 til 44,1).

Blant pasientene i populasjonen som kunne vurderes med hensyn til effekt med målbar og histologisk bekreftet sykdom, responderte 68,5 % og 36,9 % på behandlingen i henholdsvis laBCC og mBCC kohortene, ved RECIST v1.1. Blant pasientene som hadde en bekreftet respons (delvis eller fullstendig), var median varighet for respons 23,0 måneder (95 % KI: 20,4, 26,7) i laBCC kohorten og 13,9 måneder (95 % KI: 9,2, NE) i mBCC kohorten. Fullstendig respons ble oppnådd hos 4,8 % av pasientene i mBCC kohorten og 33,4% i laBCC kohorten. Delvis respons ble nådd hos 32,1 % av pasientene i mBCC kohorten og 35,1 % i laBCC kohorten.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Erivedge i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med basalecellekarsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk hos barn).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Erivedge er en svært permeabel forbindelse med lav vannløselighet (BCS klasse 2). Den absolutte gjennomsnittlige biotilgjengeligheten av en enkelt dose Erivedge er på 31,8 % (variasjonskoeffisient 14,5 %). Mettet absorpsjon vises ved fravær av doseproporsjonal økning for eksponering etter en enkeltdose på 270 mg og 540 mg Erivedge. Under klinisk relevante forhold (steady state) blir ikke farmakokinetikken til vismodegib påvirket av mat. Derfor kan Erivedge tas uten hensyn til måltider.

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet for vismodegib er lavt og varierer fra 16,4 til 26,6 l. Binding av vismodegib til humane plasmaproteiner *in vitro* er høy (97 %) ved klinisk relevante konsentrasjoner. Vismodegib binder seg til både humant serumalbumin og alfa-1-syre-glykoprotein (AAG). Klinisk relevante konsentrasjoner kan resultere i mettet binding til AAG *in vitro*. Binding til plasmaproteiner *ex vivo* hos humane pasienter er > 99 %. Konsentrasjonen av vismodegib er korrelert i stor grad med AAG-nivået, noe som vises parallellt med variasjoner av AAG og total mengde vismodegib over tid, og følgelig et lavt nivå av ubundet vismodegib.

### Biotransformasjon

Vismodegib elimineres sakte ved en kombinasjon av metabolisering og utskillelse av virkestoffet. Vismodegib finnes hovedsakelig i plasma, representert ved mer enn 98 % av den totale konsentrasjonen (inkludert assosierte metabolitter). Metabolske mekanismer for vismodegib hos mennesker inkluderer oksidering, glukuronidering og mindre vanlig, spaltning av pyridinringer. CYP2C9 ser ut til delvis å bidra til metabolismen av vismodegib *in vivo*.

### Eliminasjon

Etter oral administrering av en radiomerket dose, absorberes vismodegib og blir langsomt eliminert ved en kombinasjon av metabolisering og utskillelse av virkestoffet, hvorav mesteparten kan gjenfinnes i feces (82 % av dosen) og 4,4 % kan gjenfinnes i urinen. Vismodegib og assosierte metabolske produkter elimineres primært via leveren.

Etter kontinuerlig dosering én gang daglig ser det ut til at farmakokinetikken til vismodegib er ikke-lineær på grunn av mettet absorpsjon og mettet proteinbinding. Etter en oral enkelt dose har vismodegib en halveringstid på ca. 12 dager.

Halveringstiden til vismodegib ved "steady state" er estimert til å være 4 dager ved kontinuerlig dosering. Etter kontinuerlig daglig dosering er det en tredoblet akkumulasjon av total plasmakonsentrasjon av vismodegib.

Vismodegib inhiberer UGT2B7 *in vitro* og det kan ikke utelukkes at inhibering kan finne sted *in vivo* i tynntarmen.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Det foreligger ikke tilstrekkelige data hos eldre pasienter. I kliniske studier av aBCC var omtrent 40 % av pasientene i geriatrik alder ( $\geq 65$  år). En farmakokinetisk populasjonsanalyse antyder at alder ikke har en klinisk signifikant innvirkning på "steady state"-konsentrasjonen av vismodegib.

#### *Kjønn*

En farmakokinetisk analyse av sammenslåtte data fra 121 menn og 104 kvinner, viser at kjønn sannsynligvis ikke har noen påvirkning på farmakokinetikken til vismodegib.

#### *Rase*

Det er begrensede data for ikke-kaukasiske pasienter. Ettersom antallet pasienter som ikke var kaukasiske kun omfattet < 3 % av den totale populasjonen (6 svarte, 219 kaukasiske), ble ikke rase evaluert som et kovariat i den farmakokinetiske analysen av populasjonen.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Utskillelsen av vismodegib via nyrene er lav når legemidlet administreres oralt. Det er derfor lite sannsynlig at lett og moderat nedsatt nyrefunksjon vil ha en klinisk effekt på farmakokinetikken til vismodegib. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter med lett (BSA-indeksert CrCl 50 til 80 ml/min, n=58) og moderat (BSA-indeksert CrCl 30 til 50 ml/min, n=16) nedsatt nyrefunksjon hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til vismodegib (se pkt. 4.2). Svært begrensede data er tilgjengelig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Vismodegib elimineres hovedsakelig ved metabolisme i leveren eller via gallen og intestinal sekresjon. I en klinisk studie med pasienter som hadde nedsatt leverfunksjon (graden av nedsatt leverfunksjon var basert på pasientenes ASAT og totale bilirubinnivå) ble flere doser av vismodegib administrert. Pasienter med lett (NCI-ODWG kriterium, n=8), moderat (NCI-ODWG kriterium, n=6) og alvorlig (NCI-ODWG, n=3) nedsatt leverfunksjon hadde en farmakokinetisk profil som var sammenlignbar for de med normal leverfunksjon (n=9) (se pkt. 4.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Det foreligger ikke tilstrekkelige farmakokinetiske data hos pediatrik pasienter.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til Erivedge ble evaluert hos mus, rotter og hunder.

#### Toksisitet ved gjentatt dosering

I toksisitetsstudier med rotter og hunder var tolerabiliteten for Erivedge ved gjentatt dosering generelt begrenset på grunn av uspesifikke manifestasjoner av toksisitet, inkludert redusert vektøkning og inntak av mat. Tilleggsfunn ved klinisk relevante eksponeringer, inkluderte fekale endringer, rykninger eller tremor i skjelettmuskler, alopeci, hevelse, follikulær hyperkeratose og inflammasjon i poteputer, samt økt LDL- og HDL-kolesterol. Redusert hematokrit eller blodplatetall ble observert hos noen hunder ved kliniske relevante eksponeringer. Likevel var det ingen bevis for en primær effekt på beinmarg hos de berørte dyrene.

#### Karsinogenitet

Studier som evaluerer karsinogeniteten ble utført på mus og rotter. Karsinogenet potensiale ble indentifisert kun hos rotter og det var begrenset til benigne tumorer i hårfollikler, inkludert pilomatrikomer og keratokantomer ved henholdsvis  $\geq 0,1$  ganger og  $\geq 0,6$  ganger av steady-state AUC(0-24t) av anbefalt dose til mennesker. Ingen maligne tumorer ble indentifisert i noen av artene som ble testet. Benigne tumorer i hårfollikler har ikke blitt rapportert i kliniske studier med Erivedge og det er usikkert hvor relevant dette funnet er for mennesker.

#### Mutagenitet

Det var ingen bevis for gentoksisitet i *in vitro*-tester (revers bakteriell mutagenese (Ames test) og kromosom-avvikstester i humane lymfocytter) eller i *in vivo* mikronukleus-tester av beinmarg fra rotter.

#### Fertilitet

I den 26-ukers lange fertilitetsstudien med vismodegib i rotte, ble det observert en signifikant økning i vekten av sædblære og en redusert vekt av prostata. I tillegg viste forholdet mellom organvekt og kroppsvekt en betydelig økning for bitestikkel, halen av bitestikkel, testikler og sædblærer. I den samme studien var det ingen histopatologiske funn i reproduksjonsorganer hos hanner og ingen effekt på fertilitetsendepunkter for hanner, inkludert prosent motile spermier, observert ved 100 mg/kg/dag ved avsluttet dosering eller i restitusjonsperioden (tilsvarende 1,3 ganger steady state AUC<sub>0-24t</sub> ved den anbefalte humane dosen). Det ble heller ikke observert noen effekter på reproduksjonsorganene hos hanner i de generelle toksisitetsstudiene i kjønnsmodne hunder og rotter med studievarighet opp til 26 uker. I den generelle 4 ukers toksisitetsstudien ble det observert økt antall degenererende kjønnsceller og hypospermi i seksuelt umodne hunder ved  $\geq 50$  mg/kg/dag. Sammenhengen med administrering av vismodegib er ikke kjent.

I den 26-ukers lange fertilitetsstudien i rotte ble effekter på kjønnsorganer hos hunner relatert til vismodegib observert umiddelbart etter avsluttet behandling med 100 mg/kg/dag. Dette inkluderte reduserte implantasjoner, prosentvis økning i preimplantasjonstap og redusert antall hunner med levedyktige embryoer. Lignende funn ble ikke observert etter en 16 ukers restitusjonsperiode. Ingen korrelative histopatologiske endringer ble observert. Eksponeringen i hunnrotter ved 100 mg/kg tilsvarende 1,2 ganger steady-state AUC<sub>0-24t</sub> ved anbefalt dose til mennesker. I tillegg ble det i den generell 26-ukers toksisitetsstudien med vismodegib observert et redusert antall gule legemer ved 100 mg/kg/dag. Effekten ble ikke reversert ved slutten av en 8 ukers restitusjonsperiode.

#### Teratogenitet

I en embryoføtal utviklingsstudie hvor drektige rotter daglig fikk administrert vismodegib under organogenesen, gikk vismodegib over i placenta og var alvorlig toksisk for det befruktede egget. Misdannelser, misdannelser i kraniet og ansiktsskjelettet, åpen perineum og manglende og/eller sammenvokste fingre og tær, ble observert hos dyrefostre ved en dose som tilsvarte 20 % av den vanlige "steady state"-eksponeringen hos pasienter. Ved høyere doser var forekomsten av embryodødelighet på 100 %.

### Postnatal utvikling

Det er ikke utført spesifikke studier som vurderer risikoen for påvirkning av postnatal utvikling ved bruk av vismodegib. I toksisitetsstudier ved klinisk relevante eksponeringer hos rotter er det observert irreversible defekter i voksende tenner og prematur lukking av den femorale epifyseskiven, noe som representerer en risiko med hensyn til postnatal utvikling.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Laktosemonohydrat  
Natriumlaurylsulfat  
Povidon (K29/32)  
Natriumstivelseglykolat (type A)  
Talkum  
Magnesiumstearat

#### Kapselskall

Svart jernoksid (E172)  
Rødt jernoksid (E172)  
Titandioksid (E171)  
Gelatin

#### Trykksverte

Glaset skjellakk  
Svart jernoksid (E172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

HDPE-flaske med barnesikret lukkeanordning inneholdende 28 kapsler, harde. Hver pakning inneholder én flaske. Korken er laget av polypropylen. Innsiden av korken er belagt med voksbehandlet cellulosepapp og aluminiumsfolie.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel bør umiddelbart destrueres i overensstemmelse med lokale krav (kan returneres til apoteket eller behandlende lege).



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/848/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juli 2013

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2016

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale følgende med det nasjonale legemiddelkontor:

- Najonalt Kjære Helsepersonell-brev
- System for innhenting av informasjon om bruk av Erivedge og overholdelse av det graviditetsforebyggende programmet og programmets effekt
- Format og innhold i informasjonsmateriell til helsepersonell og pasienter

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal distribuere et Kjære Helsepersonell-brev ved lansering av produktet som skal inneholde følgende:

- En kjernetekst avtalt med Rapportørlandet
- Nasjonale krav, som avtalt med det nasjonale legemiddelkontor angående:
  - Distribusjon av legemidlet
  - Midler for å sikre at alle nødvendige tiltak gjøres før Erivedge forskives og utleveres

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal forsikre seg om at alle leger som forventes å forskive Erivedge, har fått følgende:

Produktinformasjon

Undervisningsmateriell for helsepersonell

Påminnelsekort for helsepersonell

Undervisningsmateriell for pasienter

Påminnelsekort for pasienter

Undervisningsmateriell for helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

- Kort bakgrunn om Erivedge, indikasjoner og dosering
- Pålegg om å informere pasientene om Erivedges teratogene risiko og viktigheten av å unngå å eksponere fosteret for preparatet
- Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet og kategoriseringen av pasientene basert på kjønn og fertilitet
- Informasjon om anbefalte prevensjonsformer for både menn og kvinner
- Helsepersonells forpliktelser ved forskrivning av Erivedge:
  - Nødvendigheten av omfattende informasjon til pasientene
  - Å forsikre seg om at pasientene følger påleggene ved sikker bruk av Erivedge
  - Nødvendigheten av å forsyne pasientene med undervisningsmateriell og pasientkort
- Sikkerhetsinformasjon for fertile kvinner
  - Nødvendigheten av å bruke sikker prevensjon (selv om kvinnen har amenoré) under behandling og i 24 måneder etter avsluttet Erivedge-behandling
  - Graviditetstesting innen maksimalt 7 dager før behandlingen starter, og månedlige medisisk overvåkede graviditetstester under behandlingen
  - Nødvendigheten av å stoppe behandling med Erivedge umiddelbart ved mistanke om graviditet
  - Nødvendigheten av at pasienten umiddelbart informerer behandlende lege ved mistanke om graviditet
- Sikkerhetsinformasjon for menn
  - Nødvendigheten av å bruke kondomer dersom en seksualpartner er gravid eller er en kvinne i fertil alder (selv om mannen har gjennomgått sterilisering) under behandlingen og i 2 måneder etter avsluttet Erivedge-behandling
  - Nødvendigheten av at pasienten gir beskjed umiddelbart til behandlende lege dersom en partner blir gravid mens han behandles med Erivedge eller umiddelbart etter at han har avsluttet behandlingen
  - Å ikke donere sæd under behandlingen og i inntil 2 måneder etter siste dose

- Krav ved graviditet
  - Instruksjoner om å stoppe behandling med Erivedge ved mistanke om graviditet
  - Nødvendigheten av å henvise pasienten til spesialist
  - Lokale kontaktopplysninger for å rapportere en mulig graviditet
  - Skjema for rapportering av mulig graviditet
- Pasienten må informeres om at de ikke skal gi blod under behandling med Erivedge og i 24 måneder etter siste dose
- Sjekkliste for helsepersonell for å sikre tilstrekkelig rådgivning til pasientene
- Det er nødvendig å forsikre seg om at alle pasientene fyller ut og signerer en bekreftelse på at de har mottatt rådgivning . Dette skjemaet skal sendes til legen sammen med undervisningsmateriellet for helsepersonell.
- Bivirkningsrapporteringskjema
- Informasjon om metode avtalt med de nasjonale legemiddelmyndigheter for å innhente informasjon om bruk av Erivedge og overholdelsen av det graviditetsforebyggende programmet og programmets effekt

Erivedge undervisningsmateriellet for pasienter skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

- Informasjon om Erivedges teratogene risiko og viktigheten av å unngå å eksponere fosteret for preparatet
- Beskrivelse av pasientkort
- Viktigheten av å bruke sikker prevensjon og beskrivelse av anbefalte prevensjonsmidler
- Nasjonale tiltak ved forskrivning og utlevering av Erivedge
- Å ikke gi Erivedge til andre
- Informasjon om kassering av ubrukt legemiddel
- Erivedge kapsler skal oppbevares utilgjengelig for barn
- Pasienten skal ikke gi blod under behandlingen eller i 24 måneder etter avsluttet behandling
- Pasienten skal ikke amme under behandling eller i løpet av 24 måneder etter siste dose
- Pasienten skal informere helsepersonell om mulige bivirkninger
- Informasjon til fertile kvinner
  - Beskrivelse av det graviditetsforebyggende programmet
  - Nødvendigheten av å bruke tilstrekkelig prevensjon under behandling og i 24 måneder etter avsluttet behandling
  - Graviditetstesting innen maksimalt 7 dager før oppstart av behandling og månedlig medisinsk overvåket graviditetstesting under behandlingen
  - Nødvendigheten av å stoppe behandling med Erivedge umiddelbart ved mistanke om graviditet.
  - Pasienten må umiddelbart informere behandlende lege ved mistanke om graviditet
- Informasjon til menn
  - Nødvendigheten av å bruke kondomer dersom en seksualpartner er gravid eller er en kvinne i fertil alder (selv om mannen har gjennomgått sterilisering) under behandlingen og i 2 måneder etter avsluttet Erivedge-behandling

- Dersom en partner blir gravid, må han informere behandlende lege umiddelbart
- Han skal ikke donere sæd under behandlingen eller i 2 måneder etter siste dose

Påminnelseskort til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

- Informasjon til fertile kvinner
  - Nødvendigheten av månedlige graviditetstester selv om pasienten har amenoré
  - Nødvendigheten av sikre prevensjonsmidler under behandling og i 24 måneder etter avsluttet Erivedge-behandling
  - Å ikke amme under behandlingen og i 24 måneder etter avsluttet Erivedge behandling
- Informasjon til menn
  - Nødvendigheten av å bruke kondomer ved sex med en kvinnelig partner under behandling med Erivedge og i 2 måneder etter avsluttet behandling
  - Å ikke donere sæd under behandlingen og i 2 måneder etter siste dose
- Nødvendigheten av å fortelle pasientene at de må gi beskjed umiddelbart ved mistanke om graviditet hos en kvinnelig pasient eller dersom en kvinnelig partner til en mannlig pasient blir gravid
  - Helsepersonell skal vurdere mulig graviditet og rådgi pasienten angående den teratogene risikoen. Pasienten skal deretter henvises til en spesialist
  - Helsepersonell skal deretter rapportere en mistenkt graviditet til innehaver av markedsføringstillatelsen
- Pasienten skal minnes om å returnere ubrukt legemiddel etter avsluttet behandling (destruksjon bør skje i overensstemmelse med lokale krav)
- Pasienten skal minnes om å ikke gi blod under behandlingen og i 24 måneder etter siste dose

Påminnelseskort til pasienter skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

- Informasjon om Erivedges teratogene risiko og viktigheten av å unngå å eksponere fosteret for preparatet
- Å ikke gi blod under behandlingen og i 24 måneder etter siste dose
- Informasjon til fertile kvinner:
  - Nødvendigheten av månedlige graviditetstester
  - Nødvendigheten av sikker prevensjon
  - Nødvendigheten av å kontakte legen umiddelbart ved mistanke om graviditet under behandlingen og i 24 måneder etter avsluttet behandling
- Informasjon til menn
  - Nødvendigheten av å bruke kondom ved sex med en kvinnelig partner
  - Å ikke donere sæd under behandling og i 2 måneder etter siste dose
  - Nødvendigheten av å umiddelbart kontakte legen dersom en kvinnelig partner mistenker at hun er gravid når han er under behandling med Erivedge og i 2 måneder etter avsluttet behandling

- At ubrukt legemiddel skal returneres ved avsluttet behandling (destruksjon skal skje i overensstemmelse med lokale krav)
- Telefonnummer for kontakt i tilfelle en nødsituasjon

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE  
YTRE KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erivedge 150 mg kapsler, harde  
vismodegib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 150 mg vismodegib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Kapselen skal ikke knuses, åpnes eller tygges  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Risiko for alvorlige medfødte misdannelser  
Skal ikke brukes under graviditet eller ved amming  
Du må følge Erivedge graviditetsforebyggende program

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel bør returneres til apotek eller lege

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/848/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

erivedge

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) –TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Erivedge 150 mg kapsler, harde  
vismodegib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver kapsel inneholder 150 mg vismodegib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktose.  
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Kapselen skal ikke knuses, åpnes eller tygges  
Les pakningsvedlegget før bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Risiko for alvorlige medfødte misdannelser  
Skal ikke brukes under graviditet eller ved amming  
Du må følge Erivedge graviditetsforebyggende program

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C  
Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel bør returneres til apotek eller lege

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/848/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Batch

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Erivedge 150 mg kapsler, harde vismodegib

Erivedge kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser. Det kan føre til at barnet dør før det blir født eller kort tid etter fødselen. Du må ikke bli gravid mens du behandles med denne medisinen. Du må følge prevensjonsrådene som er gitt i dette pakningsvedlegget.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Erivedge er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Erivedge
3. Hvordan du bruker Erivedge
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Erivedge
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Erivedge er og hva det brukes mot**

#### **Hva Erivedge er**

Erivedge er et legemiddel mot kreft og inneholder virkestoffet vismodegib.

#### **Hva Erivedge brukes mot**

Erivedge brukes til å behandle voksne med en type hudkreft som kalles avansert basalcellekarsinom. Det brukes når kreften:

- har spredd seg til andre deler av kroppen (kalles metastaserende basalcellekarsinom)
- har spredd seg til omliggende områder (kalles lokalavansert basalcellekarsinom) og legen din har bestemt at den ikke kan behandles med operasjon eller stråling.

#### **Hvordan Erivedge virker**

Basalcellekarsinom utvikles når hudcellenes DNA blir skadet og når kroppen ikke klarer å reparere skaden. Denne skaden kan endre hvordan enkelte proteiner i en celle virker og endre disse cellene til hudkreft slik at de begynner å vokse og dele seg. Erivedge er et legemiddel mot kreft som virker ved å kontrollere et av de viktigste hovedproteinene som er involvert i basalcellekarsinom. Dette kan forsinke eller stoppe kreftcellene i å vokse eller det kan drepe dem. Som et resultat kan hudkreften din bli mindre.

## 2. Hva du må vite før du bruker Erivedge

Les instruksjonene fra din lege, særlig angående effekten til Erivedge på ufødte barn.

Les og følg nøye instruksjonene i pasientbrosjyren og pasientkortet som du har fått av legen din.

### Bruk ikke Erivedge:

- Dersom du er **allergisk** overfor vismodegib eller noen av de andre innholdsstoffer i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er **gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid under behandlingen eller i løpet av 24 måneder etter din siste dose av dette legemidlet. Dette er fordi Erivedge kan skade eller føre til at ditt ufødte barn dør.
- dersom du **ammer** eller planlegger å amme under behandlingen eller i løpet av 24 måneder etter din siste dose av dette legemidlet. Dette fordi det er ukjent hvorvidt Erivedge kan gå over i morsmelk og skade barnet ditt.
- dersom du kan bli gravid, men ikke kan eller ikke vil følge de nødvendige prevensjonstiltakene som er gitt i **Erivedge graviditetsforebyggende program**.
- dersom du tar johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon (se “Andre legemidler og Erivedge”).

Mer informasjon om punktene over finner du i avsnittet om “Graviditet, amming og fertilitet” og “Prevensjon – for menn og kvinner”.

Ta ikke dette legemidlet hvis noe av det ovennevnte gjelder deg. Rådfør deg med legen din eller apotek før du tar Erivedge hvis du er usikker.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Erivedge hvis du har spørsmål rundt følgende informasjon:

- Du skal ikke gi blod ved noe tidspunkt under behandling eller i 24 måneder etter din siste dose av dette legemidlet.
- Dersom du er mann, skal du ikke donere sæd på noe tidspunkt under behandling og inntil 2 måneder etter siste dose.
- Legen din bør undersøke huden din regelmessig for en type kreft som kalles “kutant plateepitelkarsinom” (cuSCC). Det er ikke kjent om cuSCC er relatert til behandling med Erivedge. Vanligvis oppstår denne typen lesjoner på solskadet hud hvor den vil holde seg lokal og kan kureres. Informer legen din dersom du legger merke til noen forandringer i huden din.
- Ikke gi medisinen din til noen andre. Du bør returnere ubrukte kapsler etter avsluttet behandling. Snakk med legen din eller apoteket om hvordan du skal returnere kapslene.

### Barn og ungdom

Det er ikke anbefalt for barn og ungdom under 18 år å bruke Erivedge. Det er fordi det er ukjent om det er sikkert og effektivt hos personer under 18 år. Erivedge kan føre til at bein i hodeskallen slutter å vokse. Dette kan forekomme selv etter at behandlingen med Erivedge er avsluttet. I studier av dette legemidlet hos dyr har man sett problemer i voksende tenner og bein.



## **Andre legemidler og Erivedge**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer også reseptfrie legemidler, vitaminer og plantebaserte legemidler.

Noen medisiner kan påvirke hvordan Erivedge virker, eller gjøre det mer sannsynlig at du får bivirkninger av Erivedge. Erivedge kan også påvirke hvordan andre medisiner virker. Du må informere legen din hvis du bruker noen av de følgende medisinene:

- rifampicin – brukes mot bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin – brukes mot epilepsi
- ezetimib og statiner, slik som atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – kolesterolsenkende midler
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan
- topotekan – brukes ved noen krefttyper
- sulfasalazin – brukes ved noen betennelsessykdommer, og særskilt
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon, som du ikke må ta samtidig som du behandles med Erivedge

## **Graviditet, amming og fertilitet**

### Graviditet

Du må ikke ta Erivedge hvis du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid under behandlingen og i løpet av 24 måneder etter din siste dose av dette legemidlet.

Du må stoppe behandlingen og informere legen din med en gang hvis: menstruasjonen uteblir eller dersom du mener du har hoppet over en syklus, eller hvis du har unormale blødninger eller hvis du mistenker at du kan være gravid. Dersom du blir gravid under behandlingen med Erivedge, må du stoppe behandlingen og informere legen din umiddelbart.

Erivedge kan forårsake alvorlige medfødte misdannelser. Det kan også føre til at det ufødte barnet dør. Du skal ha fått klare instruksjoner fra legen din (det graviditetsforebyggende programmet for Erivedge), spesielt om effekten Erivedge har på ufødte barn.

### Amming

Du må ikke amme under behandlingen din og i løpet av de 24 månedene etter din siste dose av dette legemidlet. Det er ikke kjent om Erivedge kan gå over i morsmelk og skade barnet ditt.

### Fertilitet

Erivedge kan påvirke kvinners evne til å få barn. Enkelte kvinner som har tatt Erivedge har mistet menstruasjonen. Hvis dette skjer deg, vet man ikke om menstruasjonen vil komme tilbake. Rådfør deg med legen din om du ønsker å få barn i fremtiden.

## **Prevensjon – for menn og kvinner**

### For kvinner som tar Erivedge:

Spør legen din før du starter behandling om du kan bli gravid. Selv om menstruasjonen din har uteblitt, er det viktig at du spør legen din om det er noen risiko for at du kan bli gravid.

Dersom du kan bli gravid:

- må du ta nødvendige forhåndsregler slik at du ikke blir gravid når du tar Erivedge
- må du bruke 2 prevensjonsmetoder, en svært sikker metode og en barrieremetode (se eksempler nedenfor)
- må du fortsette å bruke prevensjon i opptil 24 måneder etter din siste dose, fordi Erivedge kan være i kroppen din i inntil 24 måneder etter avsluttet behandling.

Anbefalte prevensjonsmetoder: Rådfør deg med legen din om hva som er de to beste prevensjonsmetodene for deg.

Bruk svært sikre metoder slik som:

- hormonsprøyte
- spiral
- kirurgisk sterilisering

Du må også bruke en barrieremetode slik som:

- kondom (med sæddrepende middel, hvis det er tilgjengelig)
- pessar (med sæddrepende middel, hvis det er tilgjengelig).

Legen din vil sørge for å graviditetsteste deg:

- innen 7 dager før behandlingen starter – for å være sikker på at du ikke allerede er gravid
- hver måned under behandlingen.

Du må informere legen din umiddelbart under behandlingen og i løpet av de 24 månedene etter din siste dose med legemidlet:

- hvis du av ulike årsaker tror at prevensjonen ikke har fungert,
- hvis menstruasjonen uteblir,
- hvis du slutter med prevensjon,
- hvis du trenger å endre prevensjonsmetode.

For menn som tar Erivedge:

Erivedge går over i sæden. Bruk alltid kondom (med sæddrepende middel, hvis det er tilgjengelig) når du har samleie med en kvinnelig partner, også om du er sterilisert. Dette må gjøres under behandling og i 2 måneder etter din siste dose med dette legemidlet.

Du må ikke donere sæd på noe tidspunkt under behandlingen og i 2 måneder etter siste dose med denne medisinen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Erivedge påvirker sannsynligvis ikke evnen din til å kjøre eller bruke ulike verktøy eller maskiner. Rådfør deg med legen din om du er usikker.

### **Erivedge inneholder laktose og natrium**

Erivedge inneholder en sukkertype som kalles laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse ovenfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Erivedge**

Bruk alltid Erivedge nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Bruk av dette legemidlet**

Den anbefalte dosen er én kapsel hver dag.

- Svelg kapselen hel sammen med vann.
- Du må ikke knuse, åpne eller tygge kapselen. Det er for å unngå at du blir unødvendig eksponert for virkestoffet.
- Erivedge kan tas sammen med eller uten mat.

### **Dersom du tar for mye av Erivedge**

Dersom du tar for mye av Erivedge må du kontakte legen din.

**Dersom du har glemt å ta Erivedge**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Fortsett med den neste planlagte dosen.

**Dersom du avbryter behandling med Erivedge**

Du må ikke slutte å ta Erivedge uten først å ha rådført deg med legen din, da dette kan føre til at behandlingen din blir mindre effektiv.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan Erivedge forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Erivedge kan forårsake alvorlige misdannelser hos ufødte barn. Det kan føre til at barnet dør før det blir født eller kort tid etter fødselen. Du må ikke bli gravid mens du bruker denne medisinen (se avsnitt 2 “Bruk ikke Erivedge“ og “Graviditet, amming og fertilitet“)

Andre bivirkninger er klassifisert etter alvorlighetsgrad og hyppighet.

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- uteblitt menstruasjon hos fruktbare kvinner
- dårlig matlyst eller vekttap
- kronisk tretthet
- muskelspasmer
- diaré
- hårtap (alopesi)
- utslett
- endring i hvordan ting smaker eller fullstendig tap av smak
- forstoppelse
- oppkast eller kvalme
- urolig mage eller dårlig fordøyelse
- leddsmerter
- smerter (generelle) eller smerter i armer, bein
- kløe

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- smerter i bryst, rygg eller i siden
- mangel på energi eller svakhet (asteni)
- tap av kroppsvæske (dehydrering)
- smerter i muskler, sener, leddbånd eller skjelett
- magesmerter
- tap av smak
- unormal hårvekst
- mister øyevipper (madarosis)
- forandringer i blodverdier, som inkluderer økte leververdier eller økte verdier av kreatininfosfokinase (et protein hovedsaklig fra muskel)

**Ikke kjent** (forekommer hos et ukjent antall personer):

- Bein i hodeskallen stopper å vokse (prematur epifyselukking)

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Erivedge**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken eller kartongen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall.
- Når behandlingen er avsluttet må du returnere ubrukte kapsler til apoteket eller legen din. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å motvirke misbruk og beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Erivedge**

- Virkestoff er vismodegib. Hver harde kapsel inneholder 150 mg vismodegib.
- De andre innholdsstoffene er:
- Kapselinnhold: mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon (K29/32), natriumstivelseglykolat (type A), talkum og magnesiumstearat
  - Kapselskall: rødt jernoksid (E172), sort jernoksid (E172), titandioksid, gelatin.
  - Trykksverte: skjellakk (glasering) og sort jernoksid (E172).

### **Hvordan Erivedge ser ut og innholdet i pakningen**

Kapslene har en rosa, ugjennomsiktig bunn merket "150 mg" og en grå topp merket "VISMO" med sort spiselig trykkfarge. De er tilgjengelige i flasker med barnesikret kork og inneholder 28 kapsler. Hver pakning inneholder én flaske.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

### **Tilvirker**

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(See United Kingdom)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Som en del av det graviditetsforebyggende programmet for Erivedge, vil alle pasienter motta:

- Pasientbrosjyre
- Pasientkort

Vennligst les disse dokumentene for mer informasjon.