

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erivedge 150 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg vismodegib.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje hård kapsel innehåller 71,5 mg laktosmonohydrat per kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Rosafärgad ogenomskinlig underdel märkt ”150 mg” och grå ogenomskinlig överdel märkt ”VISMO” med svart bläck.

Kapselstorleken är ’storlek 1’ (dimensioner 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Erivedge är avsett för behandling av vuxna patienter med:

- symtomatiskt metastaserat basalcelscarcinom
- lokalt avancerat basalcelscarcinom som inte är lämpat för behandling med kirurgi eller strålning (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Erivedge ska endast förskrivas av eller under överinseende av en specialistläkare som har erfarenhet av behandling av den godkända indikationen.

Dosering

Den rekommenderade dosen är en 150 mg kapsel en gång dagligen.

Missade doser

Om en dos missas ska patienten instrueras att inte ta den missade dosen utan fortsätta med nästa schemalagda dos.

Behandlingsduration

I kliniska studier fortsatte behandling med Erivedge tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandlingsavbrott på upp till 4 veckor var tillåtet baserat på individuell tolerabilitet.

Nyttan av fortsatt behandling ska utvärderas regelbundet, eftersom den optimala behandlingssdurationen varierar för varje enskild patient.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 -års ålder (se avsnitt 5.2). Av totalt 138 patienter i 4 kliniska prövningar med Erivedge vid avancerat basalcelscarcinom, var ungefär 40 % av patienterna ≥ 65 år och ingen övergripande skillnad i säkerhet eller effekt observerades mellan dessa patienter och yngre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Mild och måttlig njurfunktionsnedsättning förväntas inte påverka elimineringen av vismodegib och ingen dosjustering krävs. Mycket begränsade data finns tillgängliga för patienter med svår njurfunktionsnedsättning. Patienter med svår njurfunktionsnedsättning ska noggrant följas upp avseende biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mild, måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning definierat baserat på kriterierna från National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) för leverfunktionsnedsättning:

- mild: totalt bilirubin (TB) \leq Övre normalgräns (upper limit of normal=ULN), aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN eller ULN $<$ TB $\leq 1,5$ x ULN, ASAT oavsett värde
- måttlig: $1,5$ x ULN $<$ TB $<$ 3 x ULN, ASAT oavsett värde
- svår: 3 x ULN $<$ TB $<$ 10 x ULN, ASAT oavsett värde

(se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Erivedge för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.4 och 5.3) ska detta läkemedel inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Administreringssätt

Erivedge är för oralt bruk. Kapslarna måste sväljas hela med vatten, med eller utan föda (se avsnitt 5.2). För att undvika oavsiktlig exponering till patienter eller sjukvårdspersonal ska kapslarna inte öppnas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kvinnor som är gravida eller ammar (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Fertila kvinnor som inte följer Erivedge graviditetsförebyggande program (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig administrering av Johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Embryo-/fosterdöd eller allvarliga missbildningar

Erivedge kan orsaka embryo-/fosterdöd eller allvarliga missbildningar då det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 4.6). Hedgehoghämmare (se avsnitt 5.1) såsom vismodegib har visats vara embryotoxiska och/eller teratogena i flera djurarter och kan orsaka allvarliga missbildningar, inklusive kraniofaciala anomaliteter, defekter i medellinjen och defekter på lemmar (se avsnitt 5.3). Erivedge får inte användas under graviditet.

Kriterier för en fertil kvinna

En fertil kvinna är definierad i Erivedge graviditetsförebyggande program som:

- En sexuellt mogen kvinna som
 - har menstruerat vid något tillfälle under de föregående 12 månaderna i följd,
 - inte har genomgått hysterektomi eller en bilateral ovariectomi, eller som inte har medicinskt bekräftad permanent prematur ovarialsvikt,
 - inte har en XY genotyp, Turners syndrom, eller uterin agenesi,

- får amenorrhé efter cancerbehandling, inklusive behandling med Erivedge.

Rådgivning

För en fertil kvinna

Erivedge är kontraindicerat för en fertil kvinna som inte följer Erivedge graviditetsförebyggande program.

En fertil kvinna måste förstå att:

- Erivedge utgör en teratogen risk för fostret,
- Hon får inte ta Erivedge om hon är gravid eller planerar att bli gravid,
- Hon måste ha ett negativt graviditetstest utfört av sjukvårdspersonal inom 7 dagar innan Erivedgebehandlingen inleds,
- Hon måste ha ett negativt graviditetstest varje månad under behandlingen, även om hon har amenorrhé,
- Hon får inte bli gravid medan hon tar Erivedge eller inom 24 månader efter hennes sista dos,
- Hon måste kunna följa åtgärder för effektiva preventivmetoder,
- Hon måste använda 2 sorters rekommenderade preventivmetoder (se avsnitt 'Preventivmetoder' nedan och 4.6) då hon tar Erivedge, om hon inte förbinder sig att inte ha samlag (avhållsamhet),
- Hon måste informera sjukvårdspersonal om något av följande inträffar under behandling eller inom 24 månader efter hennes sista dos:
 - Om hon blir gravid eller tror av någon anledning att hon kan vara gravid,
 - Om hon inte får sin förväntade menstruation,
 - Om hon slutar använda preventivmedel förutom om hon förbinder sig att inte ha samlag (avhållsamhet),
 - Om hon behöver byta preventivmedel under behandlingen,
- Hon får inte amma medan hon tar Erivedge och inom 24 månader efter den sista dosen.

För män

Vismodegib finns i sädesvätskan. För att undvika potentiell fosterexponering under graviditet måste en manlig patient förstå att:

- Erivedge utgör en teratogen risk för fostret om han har oskyddat sex med en gravid kvinna,
- Han måste alltid använda rekommenderade preventivmetoder (se avsnitt 'Preventivmetoder' nedan och avsnitt 4.6).
- Han ska berätta för vårdpersonal om hans kvinnliga partner blir gravid medan han tar Erivedge eller inom 2 månader efter hans sista dos.

För sjukvårdspersonal

Sjukvårdspersonal måste utbilda patienterna så de förstår och accepterar alla villkoren i Erivedge graviditetsförebyggande program.

Preventivmetoder

Fertila kvinnor

Kvinnliga patienter måste använda två rekommenderade preventivmetoder inkluderande en högeffektiv metod och en barriärmetod under Erivedgebehandling och inom 24 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Män

Manliga patienter måste alltid använda kondom (med spermiedödande medel, om tillgängligt), även efter en vasektomi, då han har sex med en kvinnlig partner medan han tar Erivedge och inom 2 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.6).

Graviditetstest

För en fertil kvinna ska ett medicinskt övervakat graviditetstest utföras av sjukvårdspersonal inom 7 dagar före behandlingen inleds och varje månad under behandlingen. Graviditetstester som finns lokalt ska ha en känslighet på minst 25 mIE/ml. Patienter som uppvisar amenorrhé under behandling med Erivedge ska fortsätta med graviditetstest varje månad medan de står på behandling.

Restriktioner för förskrivning och dispensering till fertila kvinnor

Inledande förskrivning och dispensering av Erivedge ska ske inom maximalt 7 dagar efter ett negativt graviditetstest (dag för graviditetstestet = dag 1). Recept på Erivedge ska begränsas till 28 dagars behandling och fortsatt behandling kräver ett nytt recept.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa sjukvårdspersonal och patienter att undvika embryonal- och fosterexponering av Erivedge kommer innehavaren av marknadsföringstillståndet att tillhandahålla utbildningsmaterial (Erivedge graviditetsförebyggande program) för att tydliggöra de potentiella riskerna som är förknippade med användning av Erivedge.

Effekter på postnatal utveckling

Tidig slutning av epifysen har rapporterats hos patienter som exponerats för Erivedge. På grund av den långa elimineringshalveringstiden för läkemedlet kan slutningen inträffa eller fortskrida även efter att behandlingen avslutats. Hos djurarter har vismodegib visats orsaka allvarliga irreversibla förändringar för tandtillväxt (degeneration/nekros av odontoblaster, bildande av vätskefyllda cystor i tandpulpan, förbening (ossifiering) av rotkanalen, och blödning) samt slutning av epifysplattan. Dessa fynd indikerar en potentiell risk för kortväxthet och tandmissbildningar hos spädbarn och barn (se avsnitt 5.3).

Blodgivare

Patienter ska inte vara blodgivare medan de tar Erivedge och inom 24 månader efter den sista dosen.

Spermiedonation

Manliga patienter ska inte donera sperma då de tar Erivedge eller inom 2 månader efter den sista dosen.

Interaktioner

Samtidig behandling med starka CYP-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin eller fenytoin) ska undvikas eftersom risken för minskade plasmakoncentrationer och minskad effekt av vismodegib inte kan uteslutas (se även avsnitt 4.5).

Kutan skivepitelcancer

Patienter med avancerat basalcellscarcinom har en ökad risk att utveckla kutan skivepitelcancer. Fall av kutan skivepitelcancer har rapporterats hos patienter med avancerat basalcellscarcinom som behandlats med Erivedge. Det har inte fastställts om kutan skivepitelcancer är relaterat till Erivedgebehandlingen. Därför ska alla patienter undersökas rutinmässigt då de tar Erivedge och kutan skivepitelcancer ska behandlas i enlighet med standardbehandling.

Ytterligare försiktighetsmått

Patienter ska instrueras att aldrig ge detta läkemedel till en annan person. Eventuella oanvända kapslar ska vid behandlingens slut omedelbart kasseras av patienten enligt lokala regler (om tillämpligt t ex genom att återlämna kapslarna till apotekspersonal eller läkare).

Hjälpämnen

Erivedge kapslar innehåller laktosmonohydrat. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption ska inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, alltså i stort sett 'natriumfritt'.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels effekt på vismodegib då de ges tillsammans

Kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner förväntas inte mellan vismodegib och läkemedel som höjer pH. Resultat från en klinisk studie visade en 33-%ig minskning av obunden koncentration av vismodegib efter sju dagars samtidig behandling med 20 mg rabeprazol (en protonpumpshämmare)

som gavs 2 timmar före varje vismodegibadministrering. Denna interaktion förväntas inte vara kliniskt signifikant.

Kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner förväntas inte mellan vismodegib och CYP450 hämmare. Resultat från en klinisk studie visade en 57-%ig ökning av obunden koncentration av vismodegib på dag 7 efter samtidig behandling med 400 mg flukonazol (en måttlig hämmare av CYP2C9) dagligen, men denna interaktion förväntas inte vara kliniskt signifikant. Itrakonazol (en stark hämmare av CYP3A4) 200 mg dagligen påverkade inte vismodegibs AUC_{0-24h} efter 7 dagars samtidig behandling av friska försökspersoner.

Kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan vismodegib och P-gp-hämmare förväntas inte. Resultat från en klinisk studie visade ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion mellan vismodegib och itrakonazol (en stark hämmare av P-glykoprotein) hos friska försökspersoner.

Då vismodegib ges tillsammans med inducerare av CYP (rifampicin, karbamazepin, fenytoin eller Johannesört) kan exponeringen av vismodegib minska (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Vismodegibs effekt på andra läkemedel då de ges tillsammans

Orala preventivmedel

Resultat från läkemedelsinteraktionsstudier med cancerpatienter visade att systemexponeringen av etinylöstradiol och noretindron inte förändrades då något av läkemedlen gavs tillsammans med vismodegib. Däremot var interaktionsstudien bara med 7 dagars duration och det kan inte uteslutas att vismodegib vid en längre behandlingstid är en inducerare av enzymer som metaboliserar preventivmedelssteroider. Induktion kan leda till minskningar i systemexponeringen av preventivmedelssteroider och därmed minska preventivmedelseffekten.

Effekter på specifika enzymer och transportörer

In vitro-studier tyder på att vismodegib har potential att fungera som en hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP). *In vivo*- interaktionsdata finns inte tillgängligt. Det kan inte uteslutas att vismodegib kan ge upphov till ökad exponering av läkemedel som transporteras av detta protein, såsom rosuvastatin, topotekan och sulfasalazin. Samtidig administrering ska utföras med försiktighet och dosjusteringar kan vara nödvändiga.

Kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner mellan vismodegib och CYP450-substrat förväntas inte. *In vitro* var CYP2C8 den mest känsliga CYP isoformen för hämning av vismodegib. Emellertid visade resultat från läkemedelsinteraktionsstudier med cancerpatienter att systemexponeringen av rosiglitazon (ett CYP2C8 substrat) inte förändrades då läkemedlen gavs tillsammans med vismodegib. Därmed kan hämning av CYP enzymer av vismodegib *in vivo* uteslutas.

Vismodegib hämmar OATP1B1 *in vitro*. Det kan inte uteslutas att vismodegib kan öka exponeringen av substrat till OATP1B1, t ex bosentan, ezetimib, glibenklamid, repaglinid, valsartan och statiner. Framförallt bör försiktighet iaktas om vismodegib administreras i kombination med någon statin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

På grund av risken för embryo-/fosterdöd eller allvarliga missbildningar orsakade av vismodegib får inte kvinnor som tar Erivedge vara gravida eller bli gravida under behandlingen samt inom 24 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Erivedge är kontraindicerat för fertila kvinnor som inte följer Erivedge graviditetsförebyggande program.

I händelse av graviditet eller uteblivna menstruationer

Om patienten blir gravid, får utebliven menstruation, eller misstänker av någon anledning att hon kan vara gravid måste hon meddela behandlande läkare omedelbart.

Bestående utebliven menstruation under behandling med Erivedge ska antas tyda på graviditet tills medicinsk utvärdering och bekräftelse.

Preventivmetoder för män och kvinnor

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste kunna följa åtgärder för effektiva preventivmetoder. Hon måste använda två rekommenderade preventivmetoder inkluderande en högeffektiv metod och en barriärmetod under Erivedgebehandling och inom 24 månader efter den sista dosen. Fertila kvinnor vars menstruation är oregelbunden eller har slutat måste följa alla råd om effektiva preventivmetoder.

Män

Vismodegib finns i sädesvätskan. För att undvika fosterexponering under graviditet måste manliga patienter alltid använda kondom (med spermiedödande medel, om tillgängligt), även efter en vasktomi, då han har sex med en kvinnlig partner medan han tar Erivedge och inom 2 månader efter sista dosen.

Följande preventivmetoder är rekommenderade former av högeffektiva metoder:

- Hormonell depåinjektion,
- Tubarsterilisering,
- Vasktomi,
- Intrauterint inlägg (spiral).

Följande preventivmetoder är rekommenderade former av barriärmetoder:

- Alla kondomer för män (med spermiedödande medel, om tillgängligt),
- Pessar (med spermiedödande medel, om tillgängligt).

Graviditet

Erivedge kan orsaka embryo-/fosterdöd eller allvarliga missbildningar då det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 4.4). Hedgehoghämmare (se avsnitt 5.1) såsom vismodegib har visats vara embryotoxiska och/eller teratogena i flera djurarter och kan orsaka allvarliga missbildningar, inklusive kraniofaciala anomaliteter, defekter i medellinjen och defekter på lemmar (se avsnitt 5.3). Om en kvinna som behandlas med Erivedge blir gravid, måste behandlingen stoppas omedelbart.

Amning

Det är inte känt i vilken utsträckning vismodegib utsöndras i bröstmjölks. På grund av dess risk att orsaka allvarliga defekter på utvecklingen får inte kvinnor amma då de tar Erivedge och inom 24 månader efter den sista dosen (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Fertilitet

Human kvinnlig fertilitet kan påverkas vid behandling med Erivedge (se avsnitt 5.3). Det är inte känt huruvida fertilitetsnedsättningen är reversibel. Dessutom har amenoré observerats i kliniska studier hos fertila kvinnor (se avsnitt 4.8). Fertilitetsbevarande strategier bör diskuteras med fertila kvinnor innan behandling med Erivedge inleds.

Fertilitetsnedsättning hos män är inte förväntad (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Erivedge har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av biverkningsprofilen

De vanligaste biverkningarna som inträffade hos $\geq 30\%$ av patienterna var muskelspasmer (74,6%), alopeci (65,9%), dysgeusi (58,7%), viktminskning (50,0%), trötthet (47,1%), illamående (34,8%) och diarré (33,3%).

Tabell över biverkningar

Biverkningar presenteras i tabell 1 nedan efter systemorganklass och absolut frekvens.

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Säkerheten för Erivedge har utvärderats i kliniska studier med 138 patienter som behandlats för avancerat basalcellscarcinom (aBCC), vilket inkluderar både metastaserat basalcellscarcinom (mBCC) och lokalt avancerat basalcellscarcinom (laBCC). I fyra öppna kliniska studier i fas 1 och 2 behandlades patienterna med minst en dos Erivedge i monoterapi med doser ≥ 150 mg. Doser > 150 mg medförde inte högre plasmakoncentrationer i kliniska studier och patienter med doser > 150 mg har inkluderats i analysen. Dessutom har säkerheten utvärderats i en studie efter marknadsgodkännandet som inkluderade 1215 patienter med aBCC som behandlades med doseringen 150 mg och utvärderades avseende säkerhet. Rent generellt var den observerade säkerhetsprofilen jämförbar hos både patienter med mBCC och laBCC och mellan studierna enligt beskrivningen nedan.

Tabell 1

Biverkningar som inträffade hos patienter som behandlades med Erivedge i kliniska studier

MedDRA Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Dehydrering	
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi Ageusi	Hypogeusi	
Magtarmkanalen	Illamående Diarré Förstoppning Kräkning Dyspepsi	Övre buksmärta Buksmärta	
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym**	
Hud och subkutan vävnad	Alopeci Klåda Hudutslag	Madarosis (förlust av ögonfransar) Onormal hårväxt	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer Artralgi Smärta i extremiteter	Ryggsmärta Muskuloskeletal bröstsmärta Myalgi Flanksmärta Muskuloskeletal smärta Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet***	Tidig slutning av epifysen****
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Amenorré*		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Viktminskning Trötthet Smärta	Asteni	
<p>All rapportering är baserad på biverkningar av alla grader enligt National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 om inte annat angivits. *Av de 138 patienter med avancerat BCC var 10 kvinnor fertila. Bland dessa kvinnor observerades amenorré hos 3 patienter (30 %). MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities ** inkluderar följande termer: onormala leverfunktionsvärden, ökning av blodbilirubin, gamma-glutamyltransferas, aspartataminotransferas, alkaliskt fosfatas och leverenzym. *** Observerat hos patienter under en studie efter marknadsgodkännandet med 1215 säkerhetsutvärderbara patienter. ****Enstaka fall har rapporterats hos patienter med medulloblastom vid användning efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4)</p>			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erivedge har administrerats i doser som var 3,6 gånger högre än den rekommenderade dagliga 150 mg-dosen. Inga öknningar i vismodegibs plasmanivåer eller toxicitet har observerats under dessa kliniska studier.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, andra antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX43

Verkningsmekanism

Vismodegib är en oralt tillgänglig, lågmolekylär hämmare av Hedgehog. Hedgehog signalerar genom det transmembrana proteinet Smoothed (SMO) vilket leder till att transkriptionsfaktorn GLI ("Glioma-Associated Oncogene") aktiveras och lokaliseras till cellkärnan där den inducerar transkription av Hedgehogs målgener. Många av dessa gener är inblandade i proliferation, överlevnad och differentiering. Vismodegib binder till och hämmar SMO-proteinet och blockerar därigenom Hedgehog signaltransduktion.

Klinisk effekt och säkerhet

Den pivotala studien ERIVANCE BCC (SHH4476g), var en internationell, enarmad, multicenter, 2-kohortstudie. Metastaserat BCC definierades som BCC som hade spritts bortom huden till andra delar av kroppen, inklusive lymfkörtlarna, lungor, ben och/eller inre organ. LaBCC patienter hade kutana lesioner som var olämpliga för kirurgi (inoperabla, multipelt återkommande då kurativ kirurgi inte bedömdes som möjlig eller för dem där kirurgi skulle medföra en betydande deformation eller morbiditet) och för vilka strålning inte fungerat eller var kontraindicerat eller olämpligt. Innan inklusion i studien bekräftades BCC-diagnosen med histologi. Patienter med Gorlin syndrom som hade minst en aBCC-lesion och uppfyllde inklusionskriterierna kunde delta i studien. Patienter behandlades med orala doser med Erivedge 150 mg dagligen.

Medianåldern på den evaluerbara populationen var 62 år (46 % var minst 65 år gamla), 61 % var män och 100 % vita. För kohorten med mBCC, hade 97 % av patienterna haft tidigare behandling inklusive kirurgi (97 %), strålning (58 %), och systemiska behandlingar (30 %). För kohorten med laBCC (n = 63), hade 94 % av patienterna haft tidigare behandling inklusive kirurgi (89 %), strålning (27 %), och systemisk/topikal behandling (11 %). Mediandurationen på behandlingen var 12,9 månader (intervall 0,7 till 47,8 månader).

Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens (objective response rate=ORR) och utvärderades av en oberoende utvärderingsgrupp (independent review facility =IRF) som sammanfattas i tabell 2. Objektivt svar definierades som komplett eller partiellt svar fastställt vid två efterföljande utvärderingar med minst 4 veckors mellanrum. I kohorten med mBCC bedömdes tumörsvaret enligt svarsbedömningskriterierna i fasta tumörer (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours=RECIST) version 1.0. I kohorten med laBCC bedömdes tumörsvaret baserat på visuell bedömning av extern tumör och ulceration, tumörbild (om lämpligt) och tumörbiopsi. En patient ansågs svara på behandlingen i laBCC-kohorten om minst en av följande kriterier uppnåddes och patienten inte upplevde progression: (1) ≥ 30 % reduktion i lesionsstorlek [summan av den längsta diametern (SLD)], från före behandlingen (baseline) i mållesionen vid strålning; (2) ≥ 30 % reduktion i SLD från före behandlingen (baseline) i externt synlig dimension av mållesionen; (3) Komplet resolution av ulceration i alla mållesioner. Nyckeldata sammanfattas i tabell 2:

Tabell 2 SHH4476g Erivedge effektresultat (21 månaders uppföljning av en oberoende utvärderingsgrupp och 39 månaders uppföljning av prövaren efter sista patienten inkluderades: effekt-evaluerbara patienter^{*,†}

	IRF-bedömd		Prövar-bedömd	
	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)	mBCC (n = 33)	laBCC** (n = 63)
“Responders” 95 % KI för övergripande respons	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 %)
Komplett respons	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Partiell respons	11 (33,3 %)	16 (25,4 %)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Stabil sjukdom	20	22	14	15
Progressiv sjukdom ‡	1	8	2	6
Medianduration för respons (månader) (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)
Median progressionsfri överlevnad (månader) (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)
Medianöverlevnad (OS), (månader) (95% KI)			33,4 (18,1, NE)	NE (NE, NE)
1-års-överlevnads- frekvens (95% KI)			78,7% (64,7, 92,7)	93,2% (86,8, 99,6)

NE = kan inte fastställas (=not estimable)

* Effekt-utvärderbar patientpopulation definieras som alla patienter som inkluderades som fick någon mängd av Erivedge och för vilka den oberoende patologens tolkning av arkiverad vävnad eller biopsi före behandlingen överensstämde med BCC.

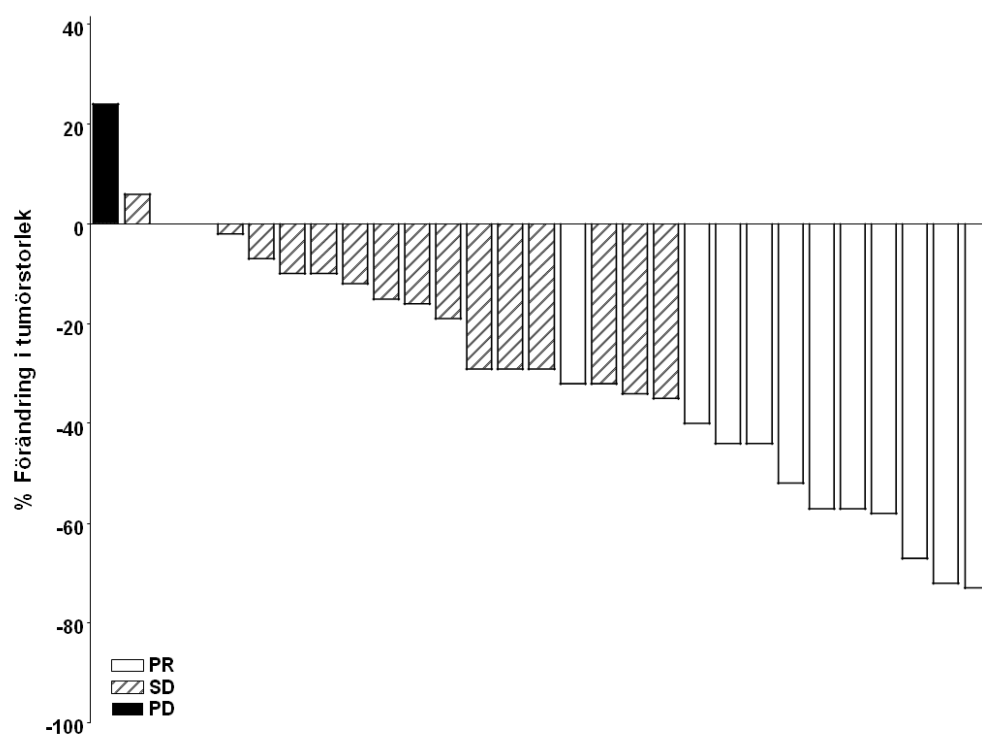
† Ej utvärderbara/saknade data inkluderade 1 mBCC och 4 laBCC patienter.

‡ Progression i laBCC kohort definieras som uppfylla någon av följande kriterier: (1) $\geq 20\%$ ökning av summan av de längsta dimensionerna (SLD) från nadir i mållesioner (antingen genom röntgen eller genom externt synlig dimension), (2) Ny ulceration av mållesioner kvarstår utan tecken på läkning under minst 2 veckor, (3) Nya lesioner vid röntgen eller fysisk undersökning, (4) Progression av icke mållesioner enligt RECIST.

**54 % av laBCC- patienterna hade inga histopatologiska tecken på BCC vid 24 veckor.

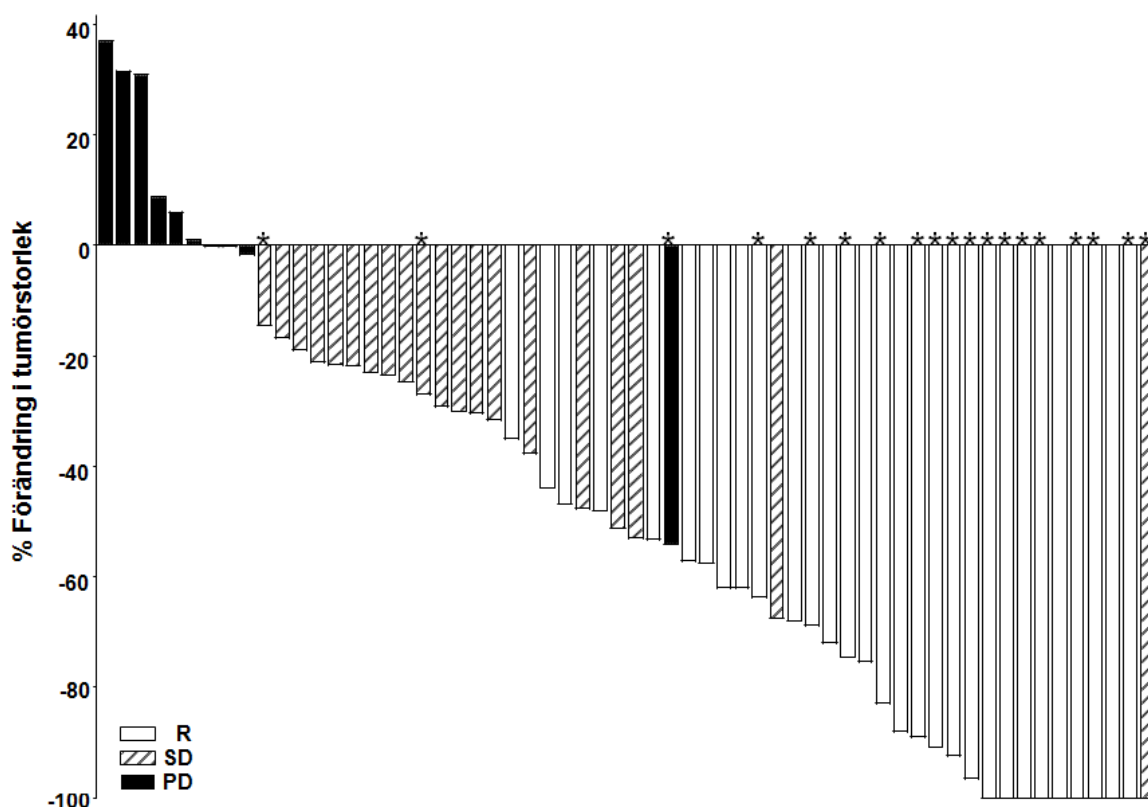
Som visas i vattenfallgraferna i figur 1 and 2, ses maximal reduktion i storlek av mållesion(er) för varje patient, och majoriteten av patienterna i båda kohorterna upplevde krympande tumör enligt utvärdering av IRF.

Figur 1 SHH4476g Metastaserat BCC-kohort



Obs: Tumörstorlek är baserat på summan av de längsta dimensionerna för mållesioner. PD = progressiv sjukdom, SD = stabil sjukdom, PR = partiell respons. 3 patienter hade bästa procentuella förändring i tumörstorlek på 0; dessa representeras av minimala positiva staplar i figuren. Fyra patienter exkluderades från figuren: 3 patienter med stabil sjukdom bedömdes som enbart icke mållesioner och 1 patient var inte utvärderingsbar.

Figur 2 SHH4476g Lokalt avancerat BCC-kohort



Obs: Tumörstorlek är baserat på summan av de längsta dimensionerna för mållesioner. PD = progressiv sjukdom, SD = stabil sjukdom, PR = partiell respons, * = komplett läkning av ulceration(er). Responsbedömningen var baserad på en kompositeffektparameter som definieras ovan. Fyra patienter hade inga lesionsmätningar och inkluderades inte i grafen.

Tid till maximal tumörreduktion

Bland patienter som uppnådde tumörreduktion, var mediantiden för maximal tumörreduktion 5,6 månader för patienter med laBCC och 5,5 månader för patienter med mBCC baserat på IRF-bedömning. Enligt prövarbedömning var mediantiden för maximal tumörreduktion 6,7 månader för patienter med laBCC och 5,5 månader för patienter med mBCC.

Kardiell elektrofysiologi

I en grundlig QTc-studie hos 60 friska försökspersoner sågs ingen effekt på QTc-intervallet vid terapeutiska doser av Erivedge.

Studieresultat efter marknadsgodkännandet

Efter marknadsgodkännandet gjordes en öppen, icke-jämförande, multicenter, klinisk fas II-studie (MO25616) hos 1232 patienter med avancerat basalcarsinom (aBCC), av vilka 1215 patienter var utvärderbara avseende effekt och säkerhet med laBCC (n = 1119) eller mBCC (n = 96). LaBCC definierades som kutan lesion som inte var lämplig för kirurgi (inoperabel, eller för dem där kirurgi skulle leda till en betydande deformitet) och för dem där strålning inte lyckades eller var kontraindicerat. Metastaserat BCC definierades vid förekomst av histologiskt bekräftad fjärrmetastas. Innan studieinklusion bekräftades BCC-diagnosen med histologi. Patienterna behandlades med en oral daglig dos av Erivedge 150 mg. Medianåldern för alla patienter var 72 år. Majoriteten av patienterna var män (57%); 8% hade mBCC medan 92% hade laBCC. För metastas-kohorten hade majoriteten av patienterna fått tidigare behandling, inklusive kirurgi (91%), strålning (62%) och systemisk behandling (16%). För den lokalt avancerade kohorten hade majoriteten av patienterna fått tidigare behandling, inklusive kirurgi (85%), strålning (28%) och systemisk behandling (7%). Behandlingens medianduration för alla patienter var 8,6 månader (intervall 0 till 44,1).

Bland patienterna i den effektutvärderbara populationen med mätbar och histologiskt bekräftad sjukdom svarade 68,5% i gruppen med laBCC och 36,9% i gruppen med mBCC på behandling, enligt RECIST v1.1. Av patienterna som hade ett bekräftat svar (partiellt eller komplett) var mediandurationen av svaret 23,0 månader (95% KI: 20,4, 26,7) i kohorten med laBCC och 13,9 månader (95% KI: 9,2, NE) i kohorten med mBCC. Kompletta svar erhöles hos 4,8% av patienterna i mBCC-kohorten och 33,4% i kohorten med laBCC. Partiella svar erhöles hos 32,1% av patienterna i mBCC-kohorten och 35,1% i kohorten med laBCC.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Erivedge, för alla grupper av den pediatrika populationen med basalcellscarcinom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Erivedge är en högpermeabel förening med låg löslighet i vatten (BCS Class 2). Den absoluta biotillgänglighetens medelvärde (CV%) för en singeldos Erivedge är 31,8 (14,5) %. Absorptionen är mättnadsbar vilket bevisas av avsaknaden av dosproportionell ökning av exponeringen efter en singeldos av 270 mg och 540 mg Erivedge. Under kliniskt relevanta förhållanden (steady state), är farmakokinetiken för vismodegib inte påverkad av föda. Därför kan Erivedge tas utan hänsyn till måltider.

Distribution

Distributionsvolymen för vismodegib är låg, inom intervallet 16,4 till 26,6 l. *In vitro* binding av vismodegib till humana plasmaproteiner är hög (97 %) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Vismodegib binder både till humant serumalbumin och alfa-1-syraglykoprotein (AAG). *In vitro* bindning till AAG är mättnadsbar vid kliniskt relevanta koncentrationer. *Ex vivo* plasmaproteinbinding hos patienter är > 99 %. Vismodegibkoncentrationer är starkt korrelerat till AAG-nivåer, uppvisar parallella fluktuationer av AAG och totalt vismodegib över tid och konsekvent låga obundna vismodegibnivåer.

Metabolism

Vismodegib elimineras långsamt med en kombination av metabolism och exkretion av oförändrat modersubstans. Vismodegib finns främst i plasma, med koncentrationer som motsvarar mer än 98 % av totalt cirkulerande koncentrationer (inklusive tillhörande metaboliter). Metabolismvägarna för vismodegib hos människa inkluderar oxidation, glukuronidering och en ovanlig pyridinringsklyvning. CYP2C9 verkar delvis bidra till metabolismen av vismodegib *in vivo*.

Eliminering

Efter oral administrering av en radioaktivt märkt dos absorberades vismodegib och eliminerades långsamt via en kombination av metabolism och exkretion av modersubstansen, där majoriteten återfanns i feces (82 % av given dos), med 4,4 % av den administrerade dosen återfunnen i urin. Vismodegib och dess metaboliter elimineras främst via den hepatiska vägen. Efter kontinuerlig dosering en gång om dagen verkar farmakokinetiken för vismodegib vara icke-linjär på grund av mättnadsbar absorption och mättnadsbar proteinbinding. Efter en oral singeldos är den terminala halveringstiden för vismodegib cirka 12 dagar. Den skenbara halveringstiden för vismodegib vid steady-state uppskattas vara 4 dagar vid kontinuerlig daglig dosering. Vid kontinuerlig daglig dosering blir det en 3-faldig ackumulering av vismodegibs totala plasmakoncentrationer.

Vismodegib hämmar UGT2B7 *in vitro* och det kan inte uteslutas att hämning sker *in vivo* i tarmen.

Särskilda populationer

Äldre

Det finns begränsade data för äldre personer. I kliniska prövningar med aBCC, hade ungefär 40 % av patienterna geriatrisk ålder (≥ 65 år). Populationsfarmakokinetiska analyser tyder på att ålder inte har en kliniskt signifikant påverkan på steady-statekoncentrationen för vismodegib.

Kön

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser av kombinerade data från 121 män och 104 kvinnor förefaller inte kön påverka farmakokinetiken för vismodegib.

Ras

Det finns begränsade data på icke-kaukasiska patienter. Eftersom antalet patienter som inte var kaukasier endast utgjorde < 3 % av den totala populationen (6 svarta, 219 kaukasier) utvärderades inte ras som en covariat i den populationsfarmakokinetiska analysen.

Nedsatt njurfunktion

Renal utsöndring av oralt administrerat vismodegib är låg. Därför är det osannolikt att mild till måttligt nedsatt njurfunktion har en kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för vismodegib. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hos patienter med mild (BSA-indexerat kreatininclearance (KrCl) 50 till 80 ml/min, $n=58$), och måttlig (BSA-indexerat KrCl 30 till 50 ml/min, $n=16$) njurfunktionsnedsättning, hade mild till måttligt nedsatt njurfunktion ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för vismodegib (se avsnitt 4.2). Mycket begränsade data finns tillgängligt för patienter med svår njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

De huvudsakliga elimineringsvägarna för vismodegib innefattar hepatisk metabolism och biliär/intestinal sekretion. I en klinisk studie hos patienter med nedsatt leverfunktion (graden av funktionsnedsättning baserades på patientens ASAT och totalbilirubinnivåer) efter upprepade doser av vismodegib, visades att hos patienter med mild (NCI-ODWG kriterier, $n=8$), måttlig (NCI-ODWG kriterier, $n=6$), och svår (NCI-ODWG kriterier, $n=3$) leverfunktionsnedsättning, var den farmakokinetiska profilen av vismodegib jämförbar med den hos personer med normal leverfunktion ($n=9$) (se avsnitt 4.2).

Pediatrika patienter

Det finns otillräckliga farmakokinetiska data hos pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för Erivedge har utvärderats i mus, råtta och hund.

Toxikologiska studier med upprepad dosering

I allmänhet var tolerabiliteten för Erivedge vid toxikologiska studier med upprepad dosering hos råtta och hund begränsad av ospecifika toxikologiska manifestationer inkluderande minskad ökning av kroppsvikten och konsumtion av föda. Ytterligare fynd vid kliniskt relevant exponering inkluderade fekal förändring; skelettmuskelryckningar eller tremor; alopeci; svullnad; follikulär hyperkeratos, och inflammation i trampdynorna; samt ökat LDL- och HDL-kolesterol. Minskad hematokrit eller antal blodplättar observerades hos vissa hundar vid kliniskt relevanta exponeringar; däremot fanns det inget tecken på en primär effekt på benmärgen för påverkade djur.

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier har utförts på mus och råtta. Karcinogen potential har enbart identifierats hos råtta och begränsades till benigna hårfollikeltumörer, inklusive pilomatrikom och keratoakantom vid $>10\%$ respektive $>60\%$ av AUC (0-24 tim) vid steady state vid rekommenderad human dosering. Inga maligna tumörer identifierades hos något av de testade djurarterna. Godartade hårfollikeltumörer har inte rapporterats i kliniska studier med Erivedge, och relevansen av detta fynd för människa är oklart.

Mutagenicitet

Det finns inga tecken på genotoxicitet i *in vitro* analyser (reverserad bakteriell mutagenes [Ames] och kromosom-avvikelseanalys på humana lymfocyter) eller i *in vivo* mikrokärntest på benmärgsceller i råtta.

Fertilitet

I den riktade 26-veckors fertilitetsstudien med vismodegib på råttor observerades signifikant ökad absolut vikt av sädesblåsor och minskad absolut vikt av prostata. Dessutom hade förhållandet av organvikt till final kroppsvikt signifikant ökat för epididymis, cauda epididymis, testiklar och sädesblåsor. I samma studie förekom inga histopatologiska fynd i reproduktiva organ hos hanar eller påverkan på effektmått för fertilitet, inklusive procentandel rörliga spermier vid en dos av 100 mg/kg/dag vid slutet av dosering eller återhämtningsfas (motsvarande 1,3-gång AUC_{0-24 tim} vid steady state för den rekommenderade humana dosen). Dessutom observerades inga effekter på manliga reproduktiva organ hos sexuellt mogna råttor och hundar i de generella toxicitetsstudierna upp till 26 veckor. Ett ökat antal degenererande germinalceller och hypospermi hos sexuellt omogna hundar observerades vid en dos av ≥ 50 mg/kg/dag i den 4-veckors generella toxicitetsstudien. Effekten hade en oklar koppling till vismodegib.

I den riktade 26-veckors fertilitetsstudien med vismodegib på råttor observerades vismodegibrelaterade effekter på reproduktiva organ hos honor vid en dos av 100 mg/kg/dag direkt efter avslutad behandling, inklusive färre implantationer, ökad procentandel preimplantatorisk förlust och ett minskat antal dräktiga honor med livskraftiga embryon. Liknande fynd observerades inte efter en 16-veckors återhämtningsperiod. Inga korrelativa histopatologiska förändringar observerades. Exponeringen hos honråttor vid en dos av 100 mg/kg motsvarar 1,2-gång AUC_{0-24 tim} vid steady state för den rekommenderade humana dosen. Dessutom observerades ett minskat antal gulkroppar vid en dos av 100 mg/kg/dag i den generella 26-veckors toxicitetsstudien med vismodegib. Effekten var inte upphävd vid slutet av en 8-veckors återhämtningsperiod.

Teratogenicitet

I en embryo-/fosterutvecklingsstudie i vilken dräktiga råttor gavs vismodegib dagligen under organogenesen, passerade vismodegib placentan och var starkt toxiskt för graviditeten. Missbildningar inklusive kranofaciala anomalier, öppen perineum, och avsaknad av och/eller ihopväxta fingrar eller tår, observerades hos foster till moderdjuren vid doser som motsvarade 20 % av den typiska steady-state exponeringen hos patienter och en 100 % incidens av fosterdöd observerades vid högre doser.

Postnatal utveckling

Riktade prekliniska studier för att utvärdera risken för att vismodegib påverkar den postnatala utvecklingen har inte utförts. Däremot har irreversibla förändringar för tandtillväxt samt prematur slutning av epifysplattan observerats i toxikologiska studier på råtta vid kliniskt relevanta exponeringar, och indikerar en risk vid postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Natriumlaurylsulfat
Povidon (K29/32)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Talk
Magnesiumstearat

Kapselhölje
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Gelatin

Tryckbläck
Shellack
Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med en barnsäker förslutning som innehåller 28 hårda kapslar. Varje förpackning innehåller en burk. Materialet i burkens skruvlock är polypropylen. Skruvlocket har ett foder av vaxad papp med en skyddsfolie av aluminium.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel ska efter behandlingens slut omedelbart kasseras av patienten enligt lokala regler (om tillämpligt, t ex återlämna kapslarna till apotekspersonal eller läkare).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/848/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 12 juli 2013
Förnyat godkännande: 26 maj 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan lansering i varje medlemsstat ska innehavaren av marknadsföringstillståndet komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om:

- Nationell del av brev till hälso- och sjukvården, (DHPC= Direct Healthcare Professional Communication)
- Metod att samla information om användning av Erivedge och föjsamhet till graviditetsfarmakovigilansprogrammet och dess effektivitet
- Format och innehåll av utbildningsmaterialet för sjukvårdspersonal och patienter

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska distribuera ett brev till hälso- och sjukvården vid lansering av produkten som ska innehålla följande:

- En sammanfattande text enligt överenskommelse med rapportören
- Nationella specifika krav i enlighet med nationell läkemedelsmyndighet avseende:
 - Distribution av produkten
 - Åtgärder för att säkerställa att alla lämpliga åtgärder har utförts innan Erivedge förskrivs och dispenserar

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska kontinuerligt säkerställa att alla läkare som förväntas förskriva Erivedge ska tillhandahålla följande:

Produktinformation

Utbildningsmaterial för sjukvårdspersonal

Kom-ihåg kort för sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterial för patienter

Kom-ihåg kort för patienter

Utbildningsmaterialet för Erivedge för sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelelement:

- Kort bakgrund om Erivedge, godkänd indikation och dosering
- Ett krav att informera patienterna om de teratogena riskerna associeras med Erivedge och behovet av att undvika fostrexponering
- Beskrivning av graviditetspreventionsprogrammet och kategorisering av patienter baserat på kön och fertilitet
- Information om rekommenderade preventivmetoder för både kvinnor och män
- Skyldigheter för sjukvårdspersonalen vid förskrivning av Erivedge
 - Behovet av att tillhandahålla sammanfattande råd och stöd till patienterna
 - Säkerställa att patienterna är kapabla att följa kraven för en säker användning av Erivedge
 - Behovet av att förse patienterna med utbildningsmaterial för patienter och kom-ihåg kort för patienter
- Säkerhetsråd till fertila kvinnor
 - Behovet av adekvata preventivmetoder (även om kvinnan har amenorré) under behandlingen och under 24 månader efter Erivedgebehandling
 - Graviditetstest inom maximalt 7 dagar innan behandlingen inleds och graviditetstest varje månad under behandlingen som övervakas av sjukvårdspersonal
 - Behovet av att sluta med Erivedge omedelbart vid misstanke om graviditet
 - Att patienten omedelbart måste rapportera en misstänkt graviditet till den behandlande sjukvårdspersonalen
- Säkerhetsråd till män
 - Behovet av att använda kondom om hans sexualpartner är gravid eller en fertil kvinna (även om mannen genomgått vasektomi) under behandlingen och inom 2 månader efter Erivedgebehandlingen avslutats
 - Behovet av att patienten omedelbart måste rapportera till den behandlande sjukvårdspersonalen om hans partner blir gravid medan han tar Erivedge eller kort tid efter han slutat ta Erivedge
 - Att inte donera sperma under behandlingen eller inom 2 månader efter den sista dosen
- Krav om en graviditet inträffar
 - Instruktioner att sluta ta Erivedge vid misstanke om graviditet
 - Behovet av att hänvisa patienten till en specialistläkare
 - Lokal kontaktinformation för att rapportera en misstänkt graviditet
 - Rapporteringsformulär vid graviditet

- Informera patienterna att de inte ska vara blodgivare medan de tar Erivedge och inom 24 månader efter den sista dosen
- Checklista för sjukvårdspersonal för att säkerställa att patienten får lämplig rådgivning
- Behovet av att säkerställa att alla patienter fyller i och skriver under Erivedge formulär för verifiering av rådgivning som ska finnas i sjukvårdspersonalens utbildningsmaterial
- Biverkningsrapporteringsformulär
- Information om metoden, överenskommen med den lokala läkemedelsmyndigheten, att samla information om användning av Erivedge och följsamhet till graviditesfarmakovigilansprogrammet och dess effektivitet.

Utbildningsmaterialet för Erivedge för patienten ska innehålla följande nyckelelement:

- Information till patienter om de teratogena riskerna förknippade med Erivedge och behovet att undvika fosterexponering
- Beskrivning av kom-ihåg kortet för patienter
- Behovet av lämpliga preventivmetoder och definition av lämpliga preventivmetoder
- Nationella och andra tillämpliga specifika arrangemang för att ett recept på Erivedge ska bli dispenserat
- Inte ge Erivedge till någon annan person
- Information om hur oanvänt läkemedel ska kasseras
- Behovet av att förvara Erivedge kapslar utom syn- och räckhåll för barn
- Att patienten inte ska vara blodgivare under behandlingen och under 24 månader efter den sista dosen
- Att patienten inte ska amma under behandlingen och under 24 månader efter den sista dosen
- Att patienten ska berätta om eventuella biverkningar för sjukvårdspersonalen
- Information till fertila kvinnor
 - Beskrivning av det graviditetsförebyggande programmet
 - Behovet av lämpliga preventivmetoder under behandlingen och inom 24 månader efter Erivedgebehandlingen avslutats
 - Graviditetstest inom maximalt 7 dagar innan behandlingen inleds och graviditetstest varje månad under behandlingen som övervakas av sjukvårdspersonal
 - Behovet av att sluta med Erivedge omedelbart vid misstanke om graviditet
 - Behovet av att patienten omedelbart måste rapportera en misstänkt graviditet till den behandlande sjukvårdspersonalen
- Information till män
 - Behovet av att använda kondom (även om mannen genomgått vasektomi) om hans sexualpartner är gravid eller en fertil kvinna under behandlingen och inom 2 månader efter Erivedgebehandlingen avslutats
 - Behovet av att patienten omedelbart måste rapportera till den behandlande sjukvårdspersonalen om hans partner blir gravid
 - Inte donera sperma under behandlingen eller inom 2 månader efter den sista dosen

Kom-ihåg kortet för sjukvårdspersonal ska innehålla följande nyckelelement

- Information till fertila kvinnor
 - Behovet av graviditetstest varje månad även om patienten har amenorré
 - Behovet av lämpliga preventivmetoder under behandlingen och inom 24 månader efter Erivedgebehandling avslutats
 - Inte amma under behandlingen och inom 24 månader efter Erivedgebehandling
- Information till män
 - Behovet av att använda kondom om han har sex med en kvinnlig partner under behandlingen och inom 2 månader efter Erivedgebehandlingen avslutats.
 - Inte donera sperma under behandlingen eller inom 2 månader efter den sista dosen

- Patienten behöver informeras om att omedelbart rapportera till den behandlande sjukvårdspersonalen om graviditet misstänks hos en kvinnlig patient eller hos en kvinnlig partner till en manlig patient
 - Sjukvårdspersonalen ska utvärdera graviditetsstatus, ge råd till patienten om teratogen risk och hänvisa patienten till en specialistläkare för rådgivning
 - Sjukvårdspersonalen ska rapportera bekräftade graviditeter till innehavaren av marknadsföringstillståndet
- Påminn patienterna att återlämna överblivna kapslar efter behandlingen avslutats (destruktionen beror på lokala krav)
- Påminn patienten att inte vara blodgivare under behandlingen och inom 24 månader efter den sista dosen

Kom-ihåg kortet för patienten ska innehålla följande nyckelelement:

- Information till patienter om de teratogena riskerna förknippade med Erivedge och behovet att undvika fosterexponering
- Att inte vara blodgivare under behandlingen och inom 24 månader efter den sista dosen
- Information till fertila kvinnor
 - Behovet av graviditetstest varje månad
 - Behovet av lämpliga preventivmedelsmetoder
 - Behovet av att kontakta sjukvårdspersonal omedelbart om en graviditet misstänks under behandlingen eller inom 24 månader efter behandlingen avslutats
- Information till män
 - Behovet av att använda kondom då han har sex med en kvinnlig partner
 - Inte donera sperma under behandlingen och inom 2 månader efter den sista dosen
 - Behovet av att kontakta sjukvårdspersonal om en kvinnlig partner misstänker att hon är gravid under patientens behandling eller inom 2 månader efter behandlingen avslutats
- Att återlämna överblivna kapslar efter behandlingen avslutats (destruktionen beror på lokala krav)
- Telefonnummer till kontaktperson vid nödsituation

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Erivedge 150 mg hårda kapslar
vismodegib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 150 mg vismodegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna får ej krossas, öppnas eller tuggas
Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Risk för allvarliga missbildningar
Används inte vid graviditet eller amning
Du måste följa Erivedge graviditetsförebyggande program

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvända kapslar ska återlämnas efter behandlingen avslutats

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/848/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

erivedge

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

MÄRKNING FÖR BURK

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Erivedge 150 mg hårda kapslar
vismodegib

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje kapsel innehåller 150 mg vismodegib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Kapslarna får ej krossas, öppnas eller tuggas
Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Risk för allvarliga missbildningar
Används inte vid graviditet eller amning
Du måste följa Erivedge graviditetsförebyggande program

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvända kapslar ska återlämnas efter behandlingen avslutats

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/848/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Erivedge 150 mg hårda kapslar vismodegib

Erivedge kan orsaka allvarliga missbildningar. Det kan leda till att barnet dör före födseln eller strax efter att det fötts. Du får inte bli gravid då du tar detta läkemedel. Du måste följa råden om användning av preventivmedel som beskrivs i denna bipacksedel.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Erivedge är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Erivedge
3. Hur du tar Erivedge
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Erivedge ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Erivedge är och vad det används för

Vad Erivedge är

Erivedge är ett läkemedel mot cancer och innehåller den aktiva substansen vismodegib.

Vad Erivedge används för

Erivedge används för att behandla vuxna med en typ av hudcancer som kallas avancerat basalcellscarcinom. Det används när cancern:

- har spridit sig till andra delar av kroppen (kallas "metastaserat" basalcellscarcinom)
- har spridit sig till omkringliggande ytor (kallas "lokalt avancerat" basalcellscarcinom) och din läkare beslutar att behandling med kirurgi eller strålning inte är lämpligt.

Hur Erivedge fungerar

Basalcellscarcinom utvecklas då DNA i normala hudceller blir skadade, och kroppen inte kan reparera skadan. Denna skada kan förändra hur vissa proteiner i dessa celler fungerar och de skadade cellerna blir cancerösa och börjar växa och dela sig. Erivedge är ett läkemedel mot cancer som fungerar genom att kontrollera ett av de huvudsakliga proteinerna som är inblandade i basalcellscarcinom. Detta kan bromsa ner eller stoppa tillväxten av cancercellerna, eller kan döda dem. Som ett resultat kan din hudcancer krympa.

2. Vad du behöver veta innan du tar Erivedge

Läs de särskilda instruktioner du fått från din läkare, särskilt om Erivedges effekt på foster.

Läs noggrant och följ instruktionerna i patientbroschyren och kom ihåg-kortet för patienter som du fått av din läkare.

Ta inte Erivedge

- om du är **allergisk** mot vismodegib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är **gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid under behandlingskuren eller under 24 månader efter din sista dos med läkemedlet. Detta beror på att Erivedge kan skada eller göra så att ditt foster dör.
- om du **ammar** eller planerar att amma under behandlingskuren och under 24 månader efter din sista dos med läkemedlet. Detta beror på att det inte är känt om Erivedge kan passera till bröstmjök och skada ditt barn.
- om du kan bli gravid men inte kan eller vill följa de nödvändiga åtgärderna för att undvika graviditet som listas i **Erivedge graviditetsförebyggande program**,
- om du också tar Johannesört (*Hypericum perforatum*) – en örtmedicin som används mot depression (se ”Andra läkemedel och Erivedge”).

Mer information om ovanstående ämnen återfinns i avsnitt “Graviditet, amning och fertilitet” samt “Preventivmedel för män och kvinnor”.

Ta inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Erivedge.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Erivedge om du har frågor om informationen i detta avsnitt:

- Du ska inte ge blod någon gång medan du behandlas och inom 24 månader efter den sista dosen av detta läkemedel.
- Om du är man ska du inte donera sperma någon gång under behandlingen eller inom 2 månader efter den sista dosen.
- Din läkare ska kontrollera din hud regelbundet efter en typ av cancer som kallas ”kutan skivepitelcancer” (SCC). Det är inte känt om SCC hör ihop med behandling med Erivedge. Vanligen uppträder denna typ av sår på solskadad hud, förblir lokala och kan botas. Tala om för läkaren om du upptäcker några hudförändringar.
- Ge aldrig detta läkemedel till någon annan. Återlämna oanvända kapslar efter behandlingen avslutats. Tala med läkare eller apotekspersonal om var kapslarna ska återlämnas.

Barn och ungdomar

Användning av Erivedge hos barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte. Detta beror på att det inte är känt om det är säkert och effektivt hos personer i denna åldersgrupp. Erivedge kan göra så att skelettet slutar växa. Detta kan hända även efter att behandlingen med Erivedge avslutats. Problem med tandtillväxt och bentillväxt har setts i djurstudier med detta läkemedel.

Andra läkemedel och Erivedge

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta innefattar även receptfria läkemedel, vitaminer och naturläkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Erivedge fungerar, eller gör det mer troligt att du får biverkningar. Erivedge kan också påverka hur vissa andra läkemedel fungerar.

Tala särskilt om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- rifampicin – används mot bakterieinfektioner,
- karbamazepin, fenytoin – används mot epilepsi,
- ezetimib och statiner, såsom atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – används mot höga kolesterolvärden,
- bosentan, glibenklamid, repaglinid, valsartan,
- topotekan – används mot vissa typer av cancer,
- sulfasalazin – används mot vissa typer av inflammatoriska sjukdomar, och särskilt,
- Johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett naturmedel som används mot depression, eftersom du inte får använda det tillsammans med Erivedge.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Ta inte Erivedge om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid under behandlingsskuren eller under 24 månader efter din sista dos med detta läkemedel.

Du måste avbryta behandlingen och genast kontakta din läkare om: du har missat eller tror att du missat en menstruation, eller om du har ovanliga mensblödningar eller om du misstänker att du kan vara gravid. Om du blir gravid under behandlingen med Erivedge måste du avbryta behandlingen och kontakta din läkare omedelbart.

Erivedge kan orsaka allvarliga missbildningar. Det kan också leda till att fostret dör. Särskilda instruktioner (Erivedge graviditetsförebyggande program), kommer att ges till dig av din läkare med information särskilt avseende Erivedge effekt på foster.

Amning

Amma inte under behandlingsskuren eller under 24 månader efter din sista dos med detta läkemedel. Det inte är känt om Erivedge kan passera till bröstmjölk och skada ditt barn.

Fertilitet

Erivedge kan påverka en kvinnas förmåga att få barn. Mensen har upphört för vissa kvinnor som tar Erivedge. Om detta händer för dig så är det inte känt om mensen kommer tillbaka. Rådfråga läkare om du vill ha barn längre fram.

Preventivmedel – för män och kvinnor

För kvinnor som tar Erivedge

Innan du börjar behandlingen ska du fråga läkaren om du kan bli gravid. Även om mensen har upphört är det viktigt att fråga läkaren om det finns någon risk att du kan bli gravid.

Om du kan bli gravid:

- måste du vidta åtgärder så att du inte blir gravid medan du tar Erivedge
- använd 2 preventivmetoder, – en högeffektiv metod och en barriärmetod (se exemplen nedan)
- behöver du fortsätta med preventivmedel i 24 månader efter din sista dos av detta läkemedel – eftersom Erivedge kan vara kvar i kroppen i upp till 24 månader efter din sista dos.

Rekommenderade preventivmetoder: Tala med läkaren om de bästa två preventivmetoderna för dig.

Använd en högeffektiv metod, som:

- en depåinjektion av preventivmedel
- ett intrauterint inlägg ("en spiral" eller IUD)
- kirurgisk sterilisering.

Du måste också använda en barriärmetod, som:

- en kondom (med spermiedödande medel, om det finns tillgängligt)
- ett pessar (med spermiedödande medel, om det finns tillgängligt).

Läkaren kommer säkerställa att du genomgår graviditetstest:

- inom maximalt 7 dagar innan behandlingen inleds – för att försäkra sig om att du inte redan är gravid
- varje månad under behandlingen.

Du måste omedelbart tala om för läkaren under behandlingen eller under 24 månader efter din sista dos av detta läkemedel om:

- du tror att ditt preventivmedel inte fungerat av något skäl,
- din mens upphör,
- du slutar använda preventivmedel,
- du behöver byta preventivmedel.

För män som tar Erivedge

Erivedge kan passera till sädesvätskan. Använd alltid kondom (med spermiedödande medel, om det finns tillgängligt), även efter en sterilisering (vasektomi), då du har sex med en kvinnlig partner. Gör detta under behandlingen och inom 2 månader efter sista dosen av detta läkemedel.

Du ska inte donera spermier någon gång under behandlingen eller inom 2 månader efter sista dosen av detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Erivedge har troligen ingen effekt på din förmåga att framföra fordon och använda verktyg eller maskiner. Tala med läkaren om du är osäker.

Erivedge innehåller laktos och natrium

Erivedge innehåller en sorts socker som heter laktos. Om läkaren sagt att du inte tål vissa sockerarter, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, alltså är det näst intill 'natriumfritt'.

3. Hur du tar Erivedge

Ta alltid Erivedge exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Ta detta läkemedel

Rekommenderad dos är en kapsel varje dag.

- Svälj kapseln hel med ett glas vatten.
- För att undvika ofrivillig exponering för kapselinnehållet ska du inte krossa, öppna eller tugga kapseln.
- Erivedge kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Erivedge

Om du har tagit för stor mängd av Erivedge, tala med läkaren.

Om du har glömt att ta Erivedge

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos, utan fortsätt med nästa schemalagda dos.

Om du slutar att ta Erivedge

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren eftersom det kan göra din behandling mindre effektiv.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Erivedge orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Erivedge kan orsaka allvarliga missbildningar. Det kan också leda till att barnet dör före födseln eller strax efter att det fötts. Du får inte bli gravid då du tar detta läkemedel (se avsnitt 2, ‘‘Ta inte Erivedge’’ och ‘‘Graviditet, amning och fertilitet’’).

Andra biverkningar presenteras efter allvarlighetsgrad och frekvens:

Mycket vanliga (kan påverka fler än 1 av 10 personer):

- fertila kvinnor kan få utebliven mens,
- minskad aptit eller viktnedgång,
- trötthetskänsla,
- muskelspasmer,
- diarré,
- håravfall (alopeci),
- hudutslag,
- smakförändringar eller fullständig smakförlust,
- förstoppning,
- kräkningar eller illamående,
- orolig mage eller matsmältningsproblem,
- ledsmärta,
- smärta (allmän) eller smärta i dina armar, ben
- klåda.

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer):

- smärta i bröst, rygg eller sida,
- energibrist eller svaghet (asteni),
- vätskeförlust (dehydrering),
- smärta i muskler, senor, ligament, ben,
- magont,
- smakförlust,
- onormal hårväxt,
- ögonfransarna faller av (madarosis),
- förändringar i blodprover vilket innefattar ökade värden i leverprover och ökade värden för kreatinfosfokinas (ett protein främst från musklerna).

Ingen känd frekvens

- Skelettet slutar växa (tidig slutning av epifysen)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Erivedge ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter Utg. Dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30°C.
- Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.
- Efter behandlingen avslutats ska du återlämna alla överblivna kapslar. Dessa åtgärder är till för att förhindra felaktig användning och för att skydda miljön. Fråga apotekspersonal eller läkaren var du kan returnera läkemedlet.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Erivedge innehåller

- Den aktiva substansen är vismodegib. Varje hård kapsel innehåller 150 mg vismodegib.
- Övriga innehållsämnen är:
- Kapselinnehåll: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon (K29/32), natriumstärkelseglykolat (Typ A), talk och magnesiumstearat.
 - Kapselhöljet: röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), titandioxid, gelatin,
 - Tryckbläck: shellak och svart järnoxid (E172).

Hur Erivedge ser ut och förpackningens innehåll

Kapslarna har en rosafärgad ogenomskinlig underdel märkt ”150 mg” och grå överdel märkt ”VISMO” med svart ätbart bläck. De finns tillgängliga i burkar med en barnsäker förslutning som innehåller 28 kapslar. Varje förpackning innehåller en burk.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 47 22 333

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}.>

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Som en del av Erivedge graviditetsförebyggande program kommer alla patienter att få:

- Patientbroschyr
- Kom ihåg-kort för patienter

Se dessa dokument för ytterligare information.