

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Erivedge 150 mg hårde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 150 mg vismodegib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:  
Hver hård kapsel indeholder 71,5 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Lyserrød, uigennemsigtig hoveddel mærket "150 mg" og en grå, uigennemsigtig hætte mærket "VISMO" med sort blæk. Størrelsen på kapslen er 'Størrelse 1' (dimension er 19,0 x 6,6 mm).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Erivedge er indiceret til behandling af voksne patienter med:

- symptomatisk metastatisk basalcellecarcinom
- lokalt fremskredent basalcellecarcinom, hvor operation eller stråleterapi ikke er hensigtsmæssig (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Erivedge bør kun ordineres af eller under supervision af en speciallæge med erfaring i behandling af de sygdomme, der fremgår af den godkendte indikation.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er én 150 mg kapsel én gang dagligt.

#### Glemte doser

Patienterne bør informeres om, at hvis de glemmer en dosis, skal de ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage behandlingen med næste planlagte dosis.

#### Behandlingsvarighed

I kliniske forsøg blev patienterne behandlet med Erivedge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandlingsafbrydelser af op til 4 ugers varighed var tilladt baseret på individuel tolerabilitet.

Fordelene ved fortsat behandling skal løbende vurderes, idet den optimale behandlingsvarighed er forskellig fra patient til patient.

## Særlige populationer

### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2). Ud af i alt 138 patienter i de fire kliniske studier med Erivedge ved fremskredent basalellecancer var ca. 40% af patienterne  $\geq 65$  år. Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i sikkerhed og virkning hos de ældre patienter i forhold til yngre patienter.

### *Nedsat nyrefunktion*

Let og moderat nedsat nyrefunktion forventes ikke at påvirke eliminationen af vismodegib, dosisjustering er derfor ikke nødvendig. Meget begrænset data er tilgængelig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion bør monitoreres omhyggeligt for bivirkninger.

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion defineret ud fra National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG)-kriterier for nedsat leverfunktion:

- Let: total-bilirubin  $\leq$  øvre normalgrænse, aspartat-aminotransferase (ASAT)  $>$  øvre normalgrænse eller øvre normalgrænse  $<$  total-bilirubin  $\leq 1,5 \times$  øvre normalgrænse, alle værdier af ASAT
- Moderat:  $1,5 \times$  øvre normalgrænse  $<$  total-bilirubin  $<$   $3 \times$  øvre normalgrænse, alle værdier af ASAT
- Svær:  $3 \times$  øvre normalgrænse  $<$  total-bilirubin  $<$   $10 \times$  øvre normalgrænse, hvilken som helst ASAT

(se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population*

Erivedges sikkerhed og virkning hos børn og teenagere under 18 år er ikke klarlagt.

Af sikkerhedsmæssige årsager (se pkt. 4.4 og 5.3) bør dette lægemiddel ikke anvendes til børn og teenagere under 18 år.

## Administration

Erivedge er til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele med vand, med eller uden mad (se pkt. 5.2). For at undgå utilsigtet eksponering hos patienter og sundhedspersonale må kapslerne ikke åbnes.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere hjælpestoffer anført i pkt. 6.1.
- Kvinder, der er gravide eller ammer (se pkt. 4.4. og 4.6).
- Fertile kvinder, der ikke overholder Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig indtagelse af perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Embryo-føtal død eller svære medfødte misdannelser

Erivedge kan forårsage embryo-føtal død eller svære medfødte misdannelser, når det administreres til gravide kvinder (se pkt. 4.6). Hæmmere af hedgehog-signalveje (se pkt. 5.1), som vismodegib, er vist at være embryotoksiske og/eller teratogene hos flere dyrearter og kan forårsage svære misdannelser, inklusive kraniofaciale anomalier, midtlinjedefekter og ekstremitetsdefekter (se pkt. 5.3). Erivedge må ikke anvendes under graviditet.

### Forholdsregler for fertile kvinder

En fertil kvinde defineres i Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse som

- en kønsmoden kvinde, der
  - har menstrueret på et tidspunkt i de seneste 12 på hinanden følgende måneder
  - ikke er hysterektomeret eller bilateralt ooforektomeret eller har verificeret permanent, præmaturovariesvigt,
  - ikke har en XY-genotype, Turners syndrom eller uterusagenesi
  - oplever amenoré på grund af kræftbehandling, herunder behandling med Erivedge.

### Rådgivning:

#### *Til fertile kvinder:*

Erivedge er kontraindiceret til fertile kvinder, der ikke overholder Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse.

Enhver fertil kvinde skal forstå, at:

- Erivedge udgør en teratogen risiko for det ufødte barn
- hun ikke må tage Erivedge, hvis hun er gravid eller planlægger at blive gravid
- hun skal have foretaget en graviditetstest hos sundhedspersonalet inden for syv dage inden behandlingen med Erivedge påbegyndes, og testen skal være negativ
- der skal udføres graviditetstest hver måned under behandlingen, selvom hun oplever amenoré, og prøven skal være negativ
- hun ikke må blive gravid under behandlingen med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis
- hun skal være i stand til at overholde de forholdsregler, der er forbundet med svangerskabsforebyggelse
- hun skal anvende to metoder af anbefalet prævention (se afsnittet ”Prævention” nedenfor og pkt. 4.6), mens hun tager Erivedge, medmindre hun forpligter sig til ikke at være seksuelt aktiv
- hun skal kontakte sin læge, hvis én eller flere af følgende situationer forekommer under behandlingen eller inden for 24 måneder efter sidste dosis:
  - hun bliver gravid eller har mistanke om, at hun er gravid
  - en forventet menstruationsperiode udebliver
  - hvis hun holder op med at anvende præventionsmidler, medmindre hun forpligter sig til ikke at være seksuelt aktiv
  - hvis hun er nødt til at ændre præventionsmidler under behandlingen
- hun ikke må amme, mens hun er i behandling med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis.

#### *Til mænd:*

Vismodegib er til stede i sæd. For at undgå risiko for føtal eksponering under graviditet, skal alle mandlige patienter forstå, at:

- Erivedge udgør en teratogen risiko for det ufødte barn, hvis han har ubeskyttet samleje med en gravid kvinde
- han altid skal anvende anbefalet prævention (se afsnittet ”Prævention” nedenfor og pkt. 4.6).
- han skal kontakte lægen, hvis hans kvindelige partner bliver gravid, mens han er i behandling med Erivedge eller i to måneder efter sidste dosis.

#### *Til sundhedspersonalet:*

Sundhedspersonalet skal informere patienterne på en sådan måde, at de forstår og erkender alle betingelserne i Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse.

### Prævention

#### *Fertile kvinder*

Kvindelige patienter skal anvende to former for anbefalet prævention, herunder én højeffektiv metode og én barrieremetode, under behandlingen med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

## Mænd

Mandlige patienter skal altid anvende kondom (om muligt med sæddræbende creme), selv efter vasketomi, når de har samleje med en kvindelig partner under behandlingen med Erivedge og i to måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.6).

## Graviditetstest

Fertile kvinder skal have foretaget en lægeligt superviseret graviditetstest, udført af sundhedspersonale, inden for syv dage, inden behandlingen påbegyndes og herefter en gang om måneden under behandlingen. Graviditetstesten skal have en minimumsfølsomhed på 25 mIE/ml i overensstemmelse med lokal tilgængelighed. Patienter, der oplever amenoré under behandling med Erivedge, skal fortsat testes for graviditet en gang om måneden under behandlingen.

## Ordination til og udleveringsrestriktioner for fertile kvinder

Den første ordination og udlevering af Erivedge skal finde sted inden for maksimum syv dage, efter der er udført en negativ graviditetstest (dagen hvor graviditetstesten er udført = dag 1). Ordination af Erivedge bør begrænses til 28 dages behandling, og fortsat behandling bør kræve fornyet ordination.

## Undervisningsmateriale

For at bistå sundhedspersonalet og patienterne i at undgå embryo- og føtal eksponering for Erivedge vil indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere undervisningsmateriale (Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse) for at understrege de potentielle risici forbundet med brug af Erivedge.

## Påvirkning af post-natal udvikling

Hos patienter der har indtaget Erivedge, er der rapporteret præmatur lukning af epifyse. Fusionen fortsatte i nogle tilfælde efter behandlingsstop grundet den lange elimineringshalveringstid. Vismodegib er hos flere dyrearter vist at forårsage svære, irreversible forandringer på tænder i vækst (degeneration/nekrose af odontoblaste, dannelse af væskefyldte cyster i tandpulpen, ossificering af rodkanalen og blødning) samt epifyseskivelukning. Disse fund indikerer en mulig risiko for væksthæmning og tanddeformiteter hos spædbørn og børn (se pkt. 5.3).

## Bloddonation

Patienter må ikke være bloddonorer, mens de er i behandling med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis.

## Sæddonation

Mandlige patienter må ikke være sæddonorer, mens de behandles med Erivedge og i to måneder efter sidste dosis.

## Interaktioner

Samtidig behandling med potente CYP-induktorer (fx rifampicin, carbamazepin eller phenytoin) bør undgås, da risiko for nedsat plasmakoncentration og nedsat effekt af vismodegib ikke kan udelukkes (se også pkt. 4.5).

## Kutant planocellulært karcinom

Patienter med fremskredent basalcellekarcinom har øget risiko for at udvikle kutant planocellulært karcinom. Der er rapporteret tilfælde af kutant planocellulært karcinom hos patienter med fremskredent basalcellekarcinom, der har fået Erivedge. Det er ikke fastslået, om kutant planocellulært karcinom er relateret til behandlingen med Erivedge. Alle patienter bør derfor monitoreres rutinemæssigt under behandling med Erivedge og kutant planocellulært karcinom behandles i overensstemmelse med standardpraksis.

## Yderligere forsigtighedsregler

Patienterne bør instrueres i, at de aldrig skal give dette lægemiddel til andre. Patienten skal umiddelbart efter behandlingens afslutning bortskaffe ikke anvendte kapsler i henhold til de lokale retningslinjer (fx ved at aflevere kapslerne på apoteket eller til lægen).

### Hjælpestoffer

Erivedge-kapsler indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, *Lapp Lactase deficiency* eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er næsten "natriumfrit".

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers effekt på vismodegib ved samtidig behandling

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem vismodegib og midler der hæver pH forventes ikke. Resultater fra et klinisk studie viste et fald på 33% i koncentrationerne af ubundet vismodigib efter 7 dages samtidig behandling med 20 mg rabeprazol (en protonpumpehæmmer) der blev givet 2 timer før hver vismodegib administration. Denne interaktion forventes ikke at være klinisk signifikant.

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem vismodegib og CYP450-hæmmere forventes ikke. Resultater fra et klinisk studie viste en stigning på 57% i koncentrationerne af ubundet vismodigib på dag 7 efter samtidig behandling med 400 mg fluconazol dagligt (en moderat CYP2C9-hæmmer). Denne interaktion forventes ikke at være klinisk signifikant. 200 mg Itraconazol dagligt (en stærk CYP3A4-hæmmer) påvirkede ikke AUC<sub>0-24</sub> timer efter 7 dages samtidig behandling af raske forsøgspersoner.

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem vismodegib og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere forventes ikke. Resultater fra et klinisk studie viste ingen klinisk signifikant farmakokinetisk interaktion mellem vismodegib og itraconazol (en stærk P-gp hæmmer) hos raske forsøgspersoner.

Når vismodegib administreres samtidig med CYP-induktorer (rifampicin, carbamazepin, phenytoin, perikon), kan eksponeringen af vismodegib mindskes (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Vismodegibs effekt på andre lægemidler ved samtidig behandling

#### *Antikonceptive steroider*

Et lægemiddelinteraktionsstudie med kræftpatienter har vist, at den systemiske eksponering af ethinylestradiol og norethindron ikke ændres ved administration sammen med vismodegib. Interaktionsstudiet varede dog kun 7 dage, og derfor kan det ikke udelukkes, at vismodegib ved længere varende behandling inducerer enzymer, der metaboliserer antikonceptive steroider. Induktion kan medføre et fald i den systemiske eksponering af antikonceptive steroider og herved reducere den antikonceptive virkning.

#### *Påvirkning af specifikke enzymer og transportører*

*In vitro*-studier indikerer, at vismodegib har potentiale til at være en hæmmer af brystkræft-resistent protein (BCRP). Der foreligger ingen *in vivo*-interaktionsdata. Det kan ikke udelukkes, at vismodegib kan øge eksponeringen af lægemidler, der transporteres af dette protein, fx rosuvastatin, topotecan og sulfasalazin. Samtidig administration bør foregå med forsigtighed, og dosisjustering kan være nødvendig.

Klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner mellem vismodegib og CYP450-substrater forventes ikke. CYP2C8 var *in vitro* den mest sensitive CYP-isoform for vismodegibhæmning. Resultater fra et lægemiddelinteraktionsstudie med cancerpatienter har dog vist, at den systemiske eksponering af rosiglitazon (et CYP2C8-substrat) ikke ændres ved samtidig administration af vismodegib. Det kan derfor muligvis udelukkes, at vismodegib hæmmer CYP-enzymet *in vivo*.

Vismodegib hæmmer OATP1B1 *in vitro*. Det kan ikke udelukkes, at vismodegib kan øge eksponeringen af OATP1B1-substrater, fx bosentan, ezetimibe, glibenclamid, repaglinid, valsartan og statiner. Der bør især udvises forsigtighed, hvis vismodegib administreres i kombination med et statin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertile kvinder

På grund af risiko for embryo-føtal død eller svære medfødte misdannelser forårsaget af vismodegib må kvinder, der tager Erivedge, ikke være gravide eller blive gravide under behandlingen og i 24 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.3 og 4.4).

Erivedge er kontraindiceret hos fertile kvinder, der ikke overholder Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse.

### *I tilfælde af graviditet eller udebleven menstruation*

Hvis patienten alligevel bliver gravid, oplever en udebleven menstruation eller har mistanke om graviditet, skal hun straks kontakte den behandlende læge.

Vedvarende udebleven menstruation under behandling med Erivedge skal antages at skyldes graviditet, indtil klinisk evaluering og bekræftelse.

### Kontraception til mænd og kvinder

#### *Fertile kvinder*

Fertile kvinder skal kunne overholde de forholdsregler, der er forbundet med brug af prævention. De skal anvende to former for anbefalet prævention, herunder én højeffektiv metode og én barrieremetode under behandlingen med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis. Fertile kvinder med uregelmæssige eller udeblevne menstruationer skal følge forholdsreglerne for effektiv svangerskabsforebyggelse.

#### *Mænd*

Vismodegib genfindes i sæd. For at undgå risiko for føtal eksponering under graviditet skal mandlige patienter altid bruge kondom (om muligt med sæddræbende creme), selv efter vasketomi, når han har samleje med en kvindelig partner, mens han er i behandling med Erivedge og i to måneder efter sidste dosis.

#### *Følgende højeffektive metoder anbefales:*

- Hormon depot-injektion,
- Sterilisering,
- Vasektomi,
- Spiral.

#### *Følgende barrieremetoder anbefales:*

- Alle former for kondomer til mænd (om muligt med sæddræbende creme),
- Pessar (om muligt med sæddræbende creme).

### Graviditet

Erivedge kan forårsage embryo-føtal død eller svære medfødte misdannelser, hvis det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 4.4). Hæmmere af hedgehog-signalveje (se pkt. 5.1), som vismodegib, er vist at være embryotoksiske og/eller teratogene hos flere dyrearter og kan forårsage svære misdannelser, inklusive kraniofaciale anomalier, midtlinjedefekter og ekstremitetsdefekter (se pkt. 5.3). Hvis en kvinde, der behandles med Erivedge, bliver gravid, skal behandlingen straks seponeres.

### Amning

Det vides ikke, i hvilket omfang vismodegib udskilles i mælk. På grund af dets potentiale til at forårsage alvorlige udviklingsdefekter må kvinder ikke amme, mens de behandles med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis (se pkt. 4.3 og 5.3).

FertilitetFertiliteten hos kvinder kan kompromitteres ved behandling med Erivedge (se pkt. 5.3). Reversibiliteten af nedsat fertilitet er ukendt. Derudover er der set amenoré i kliniske forsøg med fertile kvinder (se pkt. 4.8). Strategi for bevarelse af fertilitet bør diskuteres med fertile kvinder, inden behandling med Erivedge påbegyndes.

Der forventes ikke nedsat fertilitet hos mænd (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Erivedge påvirker ikke, eller kun i ubetydelig grad, evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger, der forekom hos  $\geq 30\%$  af patienterne, var muskelspasmer (74,6%), alopeci (65,9%), dysgeusi (58,7%), vægttab (50,0%), træthed (47,1%), kvalme (34,8%) og diarré (33,3%).

##### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger præsenteres i tabel 1 nedenfor, opstillet efter systemorganklasse og absolut frekvens.

Frekvenserne defineres som:

Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )

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

Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Meget sjælden ( $< 1/10.000$ )

Ukendt (kan ikke estimeres fra den tilgængelige data)

Inden for de enkelte frekvenskategorier angives bivirkningerne i rækkefølge efter faldende alvorlighedsgrad.

Erivedges sikkerhed er evalueret i kliniske forsøg med 138 patienter behandlet for fremskredent basalcellekarinom, som inkluderer både metastatisk basalcellekarinom og lokalt fremskredent basalcellekarinom. Patienterne i de fire åbne fase 1- og 2-forsøg blev behandlet med mindst én dosis Erivedge i monoterapi med doser  $\geq 150$  mg. Doser  $> 150$  mg har ikke medført højere plasma-koncentrationer i kliniske forsøg, og patienter i behandling med doser  $> 150$  mg er inkluderet i analysen. Sikkerheden blev yderligere vurderet i et post-marketing studie, der inkluderede 1215 evaluerbare patienter med fremskredent basalcellekarinom. Patienterne blev behandlet med 150 mg. Generelt var den observerede sikkerhedsprofil, som angivet nedenfor, ensartet for patienter med metastatisk basalcellekarinom og lokalt fremskredent basalcellekarinom, samt på tværs af studier.



**Tabel 1 Bivirkninger hos patienter behandlet med Erivedge i kliniske forsøg**

MedDRA-systemorganklasser	Meget almindelige	Almindelige	Hyppighed ikke kendt
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit	Dehydrering	
<b>Nervesystemet</b>	Dysgeusi Ageusi	Hypogeusi	
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Kvalme Diarré Obstipation Opkastning Dyspepsi	Smerter i øvre abdomen Abdominalsmerter	
<b>Lever og galdeveje</b>		Forhøjede leverenzymen**	
<b>Hud og subkutane væv</b>	Alopeci Pruritus Udslæt	Madarose Abnorm hårvækst	
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Muskelspasmer Artralgi Ekstremitetssmerter	Rygsmerte Muskuloskeletale brystsmerte Myalgi Flankesmerter Muskuloskeletale smerter Forhøjet blod kreatinin fosfokinase***	Præmatur lukning af epifyse****
<b>Det reproduktive system og mammae</b>	Amenoré*		
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Vægttab Træthed Smerter	Asteni	

Alle bivirkninger er gradvurderet i overensstemmelse med *National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0*, medmindre andet er angivet.  
 \*Af de 138 patienter med fremskredent basalelcellcarcinom var 10 fertile kvinder. Blandt disse kvinder blev der observeret amenoré hos tre (30%).  
 MedDRA= *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.  
 \*\*Inkluderer de foretrukne termer: unormal leverfunktionstest, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet basisk fosfatase, forhøjede leverenzymen.  
 \*\*\*Observeret i patienter under et post-marketing studie med 1215 sikkerhedsevaluerbare patienter.  
 \*\*\*\*Individuelle tilfælde er rapporteret hos patienter med medulloblastoma under post-marketing brug (se pkt. 4.4)

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Erivedge har været administreret i doser, der var 3,6 gange højere end den anbefalede daglige dosis på 150 mg. Der er i disse kliniske studier ikke set stigning i plasmakoncentrationen af vismodegib eller øget toksicitet.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

#### Virkningsmekanisme

Vismodegib er et oralt tilgængeligt lille molekyle, som hæmmer Hedgehog-signalvejen. Hedgehog-signalering gennem *smoothened* (SMO) transmembranprotein medfører aktivering og nuklear lokalisering af glioma-associeret onkogen (GLI)-transkriptionsfaktorer og induktion af Hedgehog target-gener. Mange af disse gener er involveret i proliferationen, overlevelsen og differentieringen. Vismodegib bindes til og hæmmer SMO-proteinet og blokerer derved transduktion af Hedgehog-signaler.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Det pivotale studie ERIVANCE BCC (SHH4476g) var et internationalt, enkeltarm, multicenter, 2-kohorte-studie. Metastatisk basalcellekarcinom blev defineret som basalcellekarcinom, der havde spredt sig fra huden til andre dele af kroppen, inklusive lymfekirtler, lunger, knogler og/eller indre organer. Patienter med lokalt fremskredent basalcellekarcinom havde kutane læsioner, hvor operation ikke var hensigtsmæssig (inoperabel, gentagne recidiver, hvor kurativ resektion ikke skønnes sandsynlig, eller hvor operation ville medføre betydelig deformitet eller morbiditet), og hvor stråleterapi var uden virkning, kontraindiceret eller uhensigtsmæssig. Basalcellekarcinom-diagnosen blev bekræftet histologisk inden inklusion i studiet. Patienter med Gorlins syndrom, som havde mindst én fremskreden basalcellekarcinom-læsion og opfyldte inklusionskriterierne, kunne deltage i studiet. Patienterne blev behandlet med en daglig, oral dosis Erivedge på 150 mg.

Den mediane alder for populationen, hvor virkning kunne evalueres, var 62 år (46% var mindst 65 år gamle), 61% var mænd, og 100% var kaukasier. I metastatisk basalcellekarcinom-kohorten havde 97% af patienterne tidligere fået behandling, inklusive operation (97%), stråleterapi (58%) og systemiske behandlinger (30%). I lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten (n = 63) havde 94% af patienterne tidligere fået behandling, inklusive operation (89%), stråleterapi (27%) og systemiske/topikale behandlinger (11%). Den mediane behandlingsvarighed var 12,9 måneder (0,7-47,8 måneder).

Det primære endepunkt var objektiv responsrate, vurderet af en uafhængig part, som angivet i Tabel 2. Objektivt respons blev defineret som fuldstændigt eller delvist respons bestemt ved to på hinanden følgende vurderinger med mindst fire ugers mellemrum. I metastatisk basalcellekarcinom-kohorten vurderedes tumorrespons i overensstemmelse med *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.0. I lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten blev tumorrespons vurderet på baggrund af visuel vurdering af udvendig tumor og ulceration, tumorskanning (hvis dette var relevant) og tumorbiopsi. Patienten blev vurderet som responderende i lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten, hvis mindst ét af følgende kriterier var opfyldt, og patienten ikke oplevede progression: (1)  $\geq 30\%$  reduktion i læsionstørrelse [sum af længste dimension (SLD)] fra *baseline* i target-læsioner ved radiografi; (2)  $\geq 30\%$  reduktion i SLD fra *baseline* i dimensionerne af udvendigt synlige target-læsioner; (3) Fuldstændig opheling af ulceration i alle target-læsioner. Nøgledata opsummeres i tabel 2.

**Tabel 2 SHH4476g-studiet. Erivedge-effektresultater (opfølgning i 21 måneder af uafhængig part og i 39 måneder af investigator efter den sidste patient er inkluderet): effekt-evaluérbare patienter\*†**

	Vurderet af uafhængig part		Vurderet af investigator	
	Metastatisk basalcelle- karcinom (n = 33)	Lokalt fremskredent basalcelle- karcinom ** (n = 63)	Metastatisk basalcelle- karcinom (n = 33)	Lokalt fremskredent basalcelle- karcinom ** (n = 63)
Responderende patienter	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95% konfidensinterval for overordnet respons	(19,2%; 51,8%)	(35,5%; 60,6%)	(30,8%; 66,2%)	(47,2%; 71,7%)
Fuldständigt respons	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Delvist respons	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabil sygdom	20	22	14	15
Progressiv sygdom‡	1	8	2	6
Median varighed af respons (måneder)	7,6	9,5	14,8	26,2
(95% konfidensinterval)	(5,5; 9,4)	(7,4; 21,4)	(5,6; 17,0)	(9,0; 37,6)
Median progressionsfri overlevelse (måneder)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95% konfidensinterval)	(7,4; 11,1)	(7,4; 14,8)	(7,4; 16,6)	(10,2; 28,0)
Median samlet overlevelse (måneder)			33,4	NE
(95% konfidensinterval)			(18,1; NE)	(NE; NE)
1-års overlevelseshastighed			78,7%	93,2%
(95% konfidensinterval)			(64,7; 92,7)	(86,8; 99,6)

NE = kan ikke estimeres

\* Effekt-evaluérbare patientpopulation defineres som alle inkluderede patienter, som har fået Erivedge, og hvor uafhængig patolog vurderede, at opbevaret væv eller *baseline*-biopsi var i overensstemmelse med basalcellekarcinom.

† Ikke evaluérbare/manglende data omfattede 1 patient med metastatisk basalcellekarcinom og 4 patienter med lokalt fremskredent basalcellekarcinom.

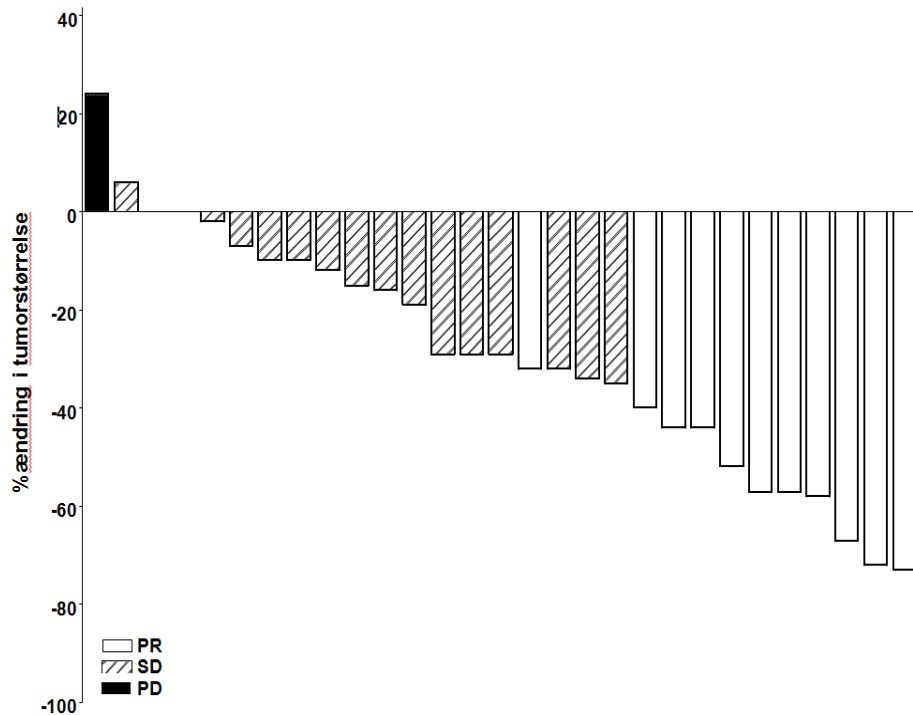
‡ Progression i lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten defineres som, at et eller flere af følgende kriterier var opfyldt: (1)  $\geq 20\%$  stigning i summen af den længste dimension (SLD) fra nadir i target-læsioner (ved radiografi eller udvendigt synlig dimension), (2) Ny persisterende ulceration af target-læsion uden tegn på heling i mindst 2 uger, (3) Nye læsioner ved radiografi eller objektiv undersøgelse, (4) Progression af non-target-læsioner ved RECIST.

\*\*54% af patienterne med lokalt fremskredent basalcellekarcinom havde ingen histopatologiske tegn på basalcellekarcinom ved uge 24.

Som vist i waterfall-diagrammer i figur 1 og 2, som angiver maksimal reduktion i størrelsen af target-læsion(er) for hver patient, var tumor skrumpet hos størstedelen af patienterne i begge kohorter, vurderet af uafhængig part.

Figur 1

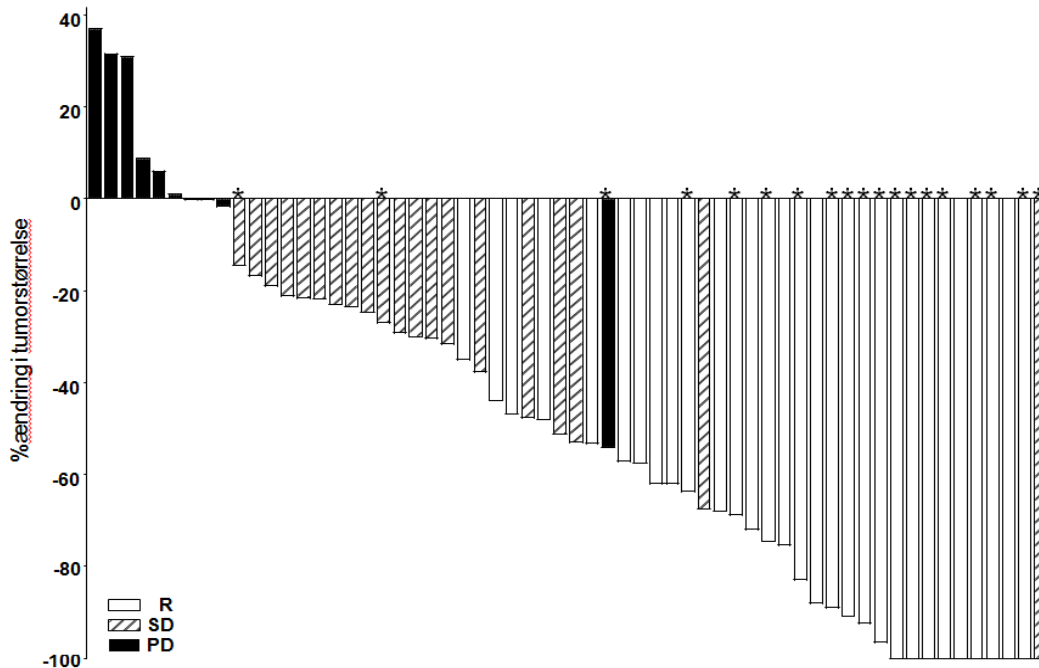
SHH4476g-studiet. Metastatisk basalcellekarcinom-kohorte



NB: Tumorstørrelse beregnes på baggrund af summen af target-læsionens længste dimensioner. PD = progressiv sygdom, SD = stabil sygdom, PR = delvist respons. Tre patienter havde en bedste procentuel ændring i tumorstørrelse på 0; disse repræsenteres ved de mindst positive bjælker i figuren. Fire patienter er ikke medtaget i figuren: tre patienter med stabil sygdom blev kun vurderet på non-target-læsioner, og én patient kunne ikke evalueres.

Figur 2

SHH4476g-studiet. Lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorte



NB: Tumorstørrelse beregnes på baggrund af summen af target-læsionernes længste dimensioner. PD = progressiv sygdom, SD = stabil sygdom, R = respons, \* = fuldstændig opheling af ulceration(er). Responsvurdering baseres på et sammensat endepunkt defineret som ovenfor. Fire patienter havde ingen læsionsmålinger og er ikke inkluderet i diagrammet.

### *Tid til maksimal tumorreduktion*

Blandt de patienter, der opnåede tumorreduktion, var mediantiden til maksimal tumorreduktion 5,6 og 5,5 måneder for patienter med henholdsvis lokalt fremskredent basalkarcinom og metastatisk basalkarcinom baseret på vurdering af uafhængig part. Baseret på investigators vurdering var mediantid til maksimal tumorreduktion 6,7 og 5,5 måneder for patienter med henholdsvis lokalt fremskredent basalkarcinom og metastatisk basalkarcinom.

### *Kardiel elektrofysiologi*

I et omfattende QTc-studie med 60 raske individer påvirkede terapeutiske doser af Erivedge ikke QTc-intervallet.

### *Resultater fra et post-marketing studie*

I et post-marketing, åbent, non-komparativ, multicenter fase II klinisk studie (MO25616) udført blandt 1232 patienter med fremskredent basalcellekarcinom var effekten og sikkerheden evaluerbar hos 1215 patienter med lokalt fremskredent basalcellekarcinom (n=1119) eller metastatisk basalcellekarcinom (n=96). Lokalt fremskredent basalcellekarcinom var defineret som forandringer i huden, der var uegnet til kirurgi (inoperabel, eller hvor operation ville resultere i deformitet) og hvor strålebehandling var mislykket eller kontraindikeret. Metastatisk basalcellekarcinom var defineret som histologisk bekræftet fjernmetastase. Før patienterne deltog i studiet, blev basalcellekarcinom diagnosen bekræftet ved histologi. Patienterne blev behandlet med en daglig oral dose på 150 mg Erivedge. Patienternes median alder var 72 år. Majoriteten af patienterne var mænd (57%); 8% havde metastatisk basalcellekarcinom, hvorimod 92% havde lokalt basalcellekarcinom. For den metastatiske kohort havde majoriteten tidligere været i behandling, der inkluderede kirurgi (91%), strålebehandling (62%) og systemisk behandling (16%). For lokalt fremskredent-kohorten havde majoriteten tidligere været i behandling, der inkluderede kirurgi (85%), strålebehandling (28%) og systemisk behandling (7%). Median behandlingsvarighed for alle patienter var 8,6 måneder (mellem 0 til 44,1 måned). Blandt patienterne, i den effekt evaluerbare population med målbar og histologisk bekræftet sygdom, reagerede 68,5% og 36,9% af henholdsvis i lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten og i metastatiske basalcellekarcinom-kohorten på behandlingen i forhold til RECIST v1.1. Blandt patienterne, der havde en bekræftet respons (delvist eller komplet) var den mediane varighed af respons 23,0 måneder (95% konfidensinterval: 20,4;26,7) i lokalt fremskredent basalcellekarcinomkohorten og 13,9 måneder (95% konfidensinterval: 9,2;NE) i metastatiske basalcellekarcinom-kohorten. Komplet respons blev opnået af 4,8% af patienter i metastatiske basalcelle karcinom-kohorten og 33,4% af patienter i lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten. Delvist respons blev opnået af 32,1% af patienterne i metastatiske basalcellekarcinom-kohorten og 35,1% af patienter i lokalt fremskredent basalcellekarcinom kohorten.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Erivedge i alle undergrupper af den pædiatriske population med basalcellekarcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Erivedge er et stof med høj permeabilitet og lav vandopløselighed (BCS-klasse II). Den absolutte biotilgængelighed af en enkeltdosis Erivedge (variationskoefficient %) er gennemsnitligt 31,8 (14,5)%. Absorptionen er mættet, vist ved den manglende dosisproportionale stigning i eksponering efter en enkeltdosis på henholdsvis 270 mg og 540 mg Erivedge. Under klinisk relevante omstændigheder (*steady state*) påvirkes vismodegibs farmakokinetik ikke af føde. Erivedge kan derfor tages uafhængigt af måltider.

### Fordeling

Vismodegibs fordelingsvolumen er lavt, varierende fra 16,4 til 26,6 l. *In vitro*-binding af vismodegib til humane plasmaproteiner er høj (97%) ved klinisk relevante koncentrationer. Vismodegib bindes til både humant serum-albumin og surt alfa<sub>1</sub>-glykoprotein (AAG). *In vitro*-binding til AAG er mættet ved

klinisk relevante koncentrationer. *Ex vivo*-plasmaproteinbinding hos patienter er > 99 %. Vismodegib-koncentrationer er i høj grad korreleret med AAG-niveauer, vist ved parallelle fluktuationer af AAG og total-vismodegib over tid og vedvarende lave niveauer af ubundet vismodegib.

### Biotransformation

Vismodegib nedbrydes langsomt ved en kombination af metabolisme og udskillelse af moderstoffet. Vismodegib findes hovedsageligt i plasma i koncentrationer, der udgør mere end 98% af de totale cirkulerende koncentrationer (inklusive relaterede metabolitter). Hos mennesker inkluderer vismodegibs metaboliseringsveje oxidation, glukuronidering og en sjælden spaltning af pyridinringen. CYP2C9 synes til dels at bidrage til vismodegibs metabolisme *in vivo*.

### Elimination

Efter oral administration af en radiomærket dosis absorberes vismodegib og elimineres langsomt via en kombination af metabolisering og udskillelse af moderstoffet. Størstedelen kan genfindes i fæces (82% af den administrerede dosis), og 4,4% af den administrerede dosis kan genfindes i urinen.

Vismodegib og dets metabolitter elimineres primært via leveren.

Efter vedvarende daglig dosering synes vismodegibs farmakokinetik at være non-lineær på grund af mættet absorption og mættet proteinbinding. Vismodegib har efter en enkelt oral dosis en halveringstid på ca. 12 dage.

Vismodegibs tilsyneladende halveringstid ved steady-state er estimeret til at være 4 dage ved kontinuerlig daglig dosering. Ved kontinuerlig daglig dosering er der 3 gange så stor akkumulering af vismodegibs totale plasmakoncentration.

Vismodegib hæmmer UGT2B7 *in vitro*, og det kan ikke udelukkes, at hæmning kan finde sted i tarmen *in vivo*.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Data vedrørende ældre patienter er begrænset. I kliniske studier med fremskredent basalcellekarcinom var ca. 40% af patienterne ældre ( $\geq 65$  år). Farmakokinetiske populationsanalyser tyder på, at alder ikke havde klinisk signifikant virkning på *steady state*-koncentrationen af vismodegib.

#### *Køn*

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser af kombinerede data fra 121 mænd og 104 kvinder, påvirkes vismodegibs farmakokinetik ikke af køn.

#### *Race*

Der er begrænsede data fra patienter af anden etnicitet end kaukasisk. Da antallet af ikke-kaukasiske patienter udgjorde < 3% af den totale population (6 af afrikansk etnicitet, 219 af kaukasisk etnicitet), indgik race ikke som kovariat i den farmakokinetiske populationsanalyse.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Udskillelse af oralt administreret vismodegib gennem nyrerne er lav. Derfor er det usandsynligt at let og moderat nedsat nyrefunktion vil have en klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af vismodegib. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med let (legemsoverfladeareal (BSA) indekseret CrCl 50-80 ml/min, n=58) og moderat (BSA-indekseret CrCl 30-50 ml/min, n=16) nedsat nyrefunktion, havde let og moderat nedsat nyrefunktion ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af vismodegib (se pkt. 4.2). Meget begrænset data er tilgængelig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

### Nedsat leverfunktion

Eliminationen af vismodegib involverer hovedsageligt metabolisme i leveren og galde/intestinal sekretion. I et klinisk studie med patienter med nedsat leverfunktion (graden af nedsat leverfunktion var baseret på patientens ASAT og total-bilirubin) blev det vist, at efter flere doser vismodegib hos patienter med let (NCI-ODWG kriterium, n=8), moderat (NCI-ODWG kriterium, n=6) eller svær (NCI-ODWG kriterium, n=3) nedsat leverfunktion var den farmakokinetiske profil af vismodegib sammenlignelig med profilen hos forsøgspersoner med normal leverfunktion (n=9) (se pkt 4.2).

### Pædiatriske patienter

Farmakokinetiske data vedrørende pædiatriske patienter er utilstrækkelige.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den prækliniske sikkerhedsprofil for Erivedge er blevet vurderet hos mus, rotter og hunde.

### Toksicitet ved gentagen dosering

Generelt var tolerabiliteten af Erivedge i toksicitetsstudier med gentagne doser til rotter og hunde begrænset af non-specifikke manifestationer af toksicitet, inklusive nedsat vægtøgning og fødeindtagelse. Yderligere fund ved klinisk relevant eksponering inkluderede fæcesforandringer, trækninger eller tremor i skeletmuskler, alopeci, hævelser, follikulær hyperkeratose og inflammation i trædepuderne samt forhøjet LDL- og HDL-kolesterol. Fald i hæmatokrit og trombocytal sås hos nogle hunde ved klinisk relevant eksponering; der var dog ingen tegn på primæreffekt på knoglemarven hos de påvirkede dyr.

### Karcinogenicitet

Der er udført karcinogenicitetsstudier med mus og rotter. Potentialet for karcinogenicitet blev kun identificeret hos rotter og var begrænset til benigne tumorer i hårsækkene, herunder pilomatrikomer og keratoakantomer ved henholdsvis  $\geq 0,1$  gange og  $\geq 0,6$  gange den anbefalede humane dosis ved *steady-state* AUC(0-24t). Der blev ikke identificeret maligne tumorer hos disse undersøgte arter. Der er ikke rapporteret benigne tumorer i hårsække i kliniske forsøg med Erivedge, og relevansen af dette fund i forhold til mennesker er usikker.

### Mutagenicitet

Der sås ingen tegn på genotoksicitet i *in vitro*-test (Ames-test og kromosomaberrationstest i humane lymfocytter) eller *in vivo* ved mikronukleus-test i rotters knoglemarv.

### Fertilitet

I et 26-ugers specifikt fertilitetsstudie med vismodegib hos rotter blev der observeret signifikant stigning i den absolutte vægt af sædblærer og nedsættelse af den absolutte vægt af blærehalskirtlen. Desuden blev forholdet mellem organvægt *versus* terminal kropsvægt signifikant øget for bitestikler, cauda epididymis, testikler og sædblærer. I samme studie blev der ikke observeret histopatologiske fund i hannernes kønsorganer, og der var ingen påvirkning af fertilitetsendepunkter, herunder procent bevægelige sædceller, ved 100 mg/kg/dag ved slutningen af doserings- eller restitutionperioden (svarende til 1,3 gange AUC<sub>0-24t</sub> ved *steady state* ved den anbefalede dosis til mennesker). Desuden blev der ikke observeret påvirkning på hannernes kønsorganer i de generelle toksicitetsstudier af vismodegib af op til 26 ugers varighed hos kønsmodne rotter og hunde. Det øgede antal degenererende kimceller og hypospermi, som blev observeret hos ikke-kønsmodne hunde ved  $\geq 50$  mg/kg/dag i det 4-ugers generelle toksicitetsstudie, kunne ikke relateres til vismodegib.

I det 26-ugers specifikke fertilitetsstudie med vismodegib hos rotter blev vismodegib-relaterede virkninger på hunners kønsorganer observeret ved 100 mg/kg/dag umiddelbart efter behandlingsophør, herunder fald i implantationer, øget procent af præimplantationstab og nedsat antal hunner med levedygtige fostre. Der blev ikke observeret lignende fund efter en restitutionperiode på 16 uger. Der blev ikke observeret korrelerede histopatologiske ændringer. Eksponeringen hos hunrotter ved 100 mg/kg svarede til 1,2 gange AUC<sub>0-24t</sub> ved *steady state* ved den anbefalede dosis til mennesker. Der blev desuden observeret et fald i antal corpus luteum ved 100 mg/kg/dag i det generelle 26-ugers

toksicitetsstudiet med vismodegib. Denne ændring var ikke reverteret ved afslutningen af en 8 ugers restitutionsperiode.

#### Teratogenicitet

I et embryo-føtal udviklingsstudie, hvor drægtige rotter fik vismodegib dagligt under organogenesis, passerede vismodegib placenta og var svært toksisk for fosteranlægget. Der sås deformationer, inklusive kraniofaciale anomalier, åben perineum og manglende og/eller sammenvoksede fingre/tæer, hos fostre hos hundyr, der havde fået doser svarende til 20% af den typiske steady-state-eksponering hos patienter. Ved højere doser sås 100% forekomst af embryoletalitet.

#### Post-natal udvikling

Der er ikke gennemført studier specifikt til evaluering af vismodegibs potentiale til at påvirke den post-natale udvikling. Irreversible defekter i tænder i vækst og præmatur lukning af den femorale epifyseskive, set i toksicitetsstudier med rotter ved klinisk relevante koncentrationer, udgør dog en risiko for den post-natale udvikling.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactosemonohydrat  
Natriumlaurylsulfat  
Povidon (K29/32)  
Natriumstivelsesglycolat (Type A)  
Talcum  
Magnesiumstearat

#### Kapselhætte

Jernoxid, sort (E172)  
Jernoxid, rød (E172)  
Titandioxid (E171)  
Gelatine

#### Printblæk

Shellac-glasur  
Jernoxid, sort (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.  
Opbevar beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.



## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med børnesikret låg indeholdende 28 hårde kapsler. Hver pakning indeholder én beholder. Beholderens låg er lavet af polypropylen. Låget er beklædt med voksbehandlet træpap, som er foret med aluminiumfolie.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Patienten skal umiddelbart efter behandlingens afslutning bortskaffe ikke anvendt lægemiddel i henhold til de lokale retningslinjer (fx. ved at aflevere kapslerne på apoteket eller til lægen).

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/848/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. juli 2013  
Dato for seneste fornyelse: 26. maj 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af lægemidlet i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale følgende med den relevante nationale myndighed:

- Den nationale del af den direkte meddelelse til læger og andre sundhedspersoner
- En metode til indsamling af oplysninger om brugen af Erivedge og overholdelse af programmet for svangerskabsforebyggelse (lægemiddelovervågning) samt effektiviteten heraf
- Formatet og indholdet af materialet til sundhedspersoner og patienter

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lancering af produktet distribuere en direkte meddelelse til læger og sundhedspersoner, som indeholder følgende information:

- Grundtekst, som er godkendt af rapportør

- Specifikke nationale krav, som aftalt med den relevante nationale myndighed, vedrørende:
  - Distribution af produktet
  - Tiltag til at sikre, at alle nødvendige foranstaltninger er blevet udført, inden Erivedge ordineres og dispenseres

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal løbende sikre, at alle læger, som forventes at ordinere Erivedge, modtager følgende:

Produktresumé

Uddannelsesmateriale til sundhedspersoner

Huskekort til sundhedspersoner

Uddannelsesmateriale til patienter

Huskekort til patienter

Erivedge uddannelsesmateriale til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Kort baggrundsbeskrivelse om Erivedge, de godkendte indikationer og dosering
- Krav om at informere patienterne om den teratogene risiko, som er forbundet med Erivedge, og om nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af programmet for svangerskabsforebyggelse samt kategorisering af patienter baseret på køn og fertilitet
- Information om de anbefalede præventionsmetoder til både kvinder og mænd
- Lægens pligter i forbindelse med ordination af Erivedge
  - Nødvendigheden af at give patienterne omfattende vejledning og rådgivning
  - Sikring af, at patienterne er i stand til at følge kravene for sikker anvendelse af Erivedge
  - Nødvendigheden af at udlevere uddannelsesmateriale og huskekort til patienterne
- Sikkerhedsrådgivning til fertile kvinder
  - Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention (selv om kvinden oplever amenoré) under behandling og i 24 måneder efter Erivedge-behandling
  - Graviditetstest indenfor maksimum 7 dage inden behandlingsstart samt månedligt under behandlingen, superviseret af sundhedspersonale
  - Nødvendigheden af straks at seponere Erivedge, hvis der er mistanke om graviditet
  - Nødvendigheden af, at patienten ved mistanke om graviditet straks kontakter den behandlende læge
- Sikkerhedsrådgivning til mænd
  - Nødvendigheden af at bruge kondom, hvis mandens partner er en gravid eller fertil kvinde (også hvis manden er blevet vasektomeret) under behandling og 2 måneder efter Erivedge-behandling
  - Nødvendigheden af at patienten straks rapporterer til den behandlende læge, hvis partneren bliver gravid, mens manden tager Erivedge eller kort tid efter, at manden er stoppet med at tage Erivedge
  - Ingen sæddonation under behandling og i 2 måneder efter sidste dosis
- Krav ved graviditet
  - Vejledning om at seponere Erivedge ved mistanke om graviditet
  - Nødvendigheden af at henvise patienten til en specialist
  - Oplysninger om lokal kontakt, hvortil mistanke om graviditet skal rapporteres
  - Skema til rapportering af graviditet
- Information til patienterne om, at de ikke må donere blod under behandling med Erivedge og i 24 måneder efter sidste dosis
- Tjekliste til sundhedspersoner for at sikre, at patienter får tilstrækkelig rådgivning
- Nødvendigheden af at sikre, at alle patienter udfylder og underskriver et Erivedge-skema til verifikation af rådgivning. Skemaet er vedlagt undervisningsmaterialet til sundhedspersoner
- Bivirkningsrapporteringsskema

- Information om metoden, godkendt af den relevante nationale myndighed, til indsamling af information om anvendelse af Erivedge og overholdelse af programmet for svangerskabsforebyggelse (lægemiddelovervågning) samt effektiviteten heraf

Erivedge uddannelsesmateriale til patienter skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Information til patienter om den teratogene risiko, som er forbundet med Erivedge, og om nødvendigheden af at undgå føtal eksponering
- Beskrivelse af huskekort til patienter
- Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention og definition på tilstrækkelig prævention
- Nationale eller andre specifikke måder til ordination og dispensering af Erivedge
- At Erivedge ikke må videregives til andre personer
- Information om bortskaffelse af ikke anvendt medicin
- Nødvendigheden af at opbevare Erivedge kapsler utilgængeligt for børn
- At patienten ikke må være bloddonor under behandlingen og i 24 måneder efter den sidste dosis
- At patienten ikke må amme under behandlingen og i 24 måneder efter den sidste dosis
- At patienten skal informere en sundhedsperson om alle bivirkninger
- Information til fertile kvinder
  - Beskrivelse af programmet for svangerskabsforebyggelse
  - Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention under behandling og i 24 måneder efter Erivedge-behandling
  - Graviditetstest indenfor maksimum 7 dage inden behandlingsstart samt månedligt under behandling, superviseret af sundhedspersonale
  - Nødvendigheden af at straks stoppe med at tage Erivedge, hvis der er mistanke om graviditet
  - Nødvendigheden af at patienten ved mistanke om graviditet straks kontakter den behandlende læge
- Information til mænd
  - Nødvendigheden af at bruge kondom, hvis mandens partner er en gravid eller fertil kvinde (også hvis manden er blevet vasektomeret) under behandling og 2 måneder efter Erivedge-behandling
  - Nødvendigheden af at patienten straks kontakter den behandlende læge, hvis partneren bliver gravid, hvis manden tager Erivedge eller kort tid efter, at manden er stoppet med at tage Erivedge
  - Ingen sæddonation under behandling og i 2 måneder efter sidste dosis

Huskekort til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Information til fertile kvinder
  - Nødvendigheden af månedlige graviditetstest, selvom patienten oplever amenoré
  - Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention under behandling og i 24 måneder efter Erivedge-behandling
  - Ingen amning under behandling og i 24 måneder efter Erivedge-behandling
- Information til mænd
  - Nødvendigheden af at anvende kondom ved samleje med en kvindelig partner under behandling og i 2 måneder efter Erivedge-behandling
  - Ingen sæddonation under behandling og i 2 måneder efter Erivedge-behandling
- Nødvendigheden af at fortælle patienter, at de straks skal rapportere enhver mistanke om graviditet hos en kvindelig patient eller hos en kvindelig partner til en mandlig patient til den behandlende læge
  - Lægen skal vurdere graviditetsstatus, rådgive patienten om den teratogene risiko og henvise patienten til en specialist for rådgivning
  - Lægen skal rapportere alle graviditeter til indehaveren af markedsføringstilladelsen
- Påminde patienterne om at returnere ikke anvendte kapsler ved behandlingens afslutning, (bortskaffelse efter lokale retningslinjer)

- Påmunde patienter om ikke at donere blod under behandlingen og i 24 måneder efter sidste dosis

Huskekort til patienter skal indeholde følgende hovedpunkter:

- Information til patienter om den teratogene risiko, som er forbundet med Erivedge og om nødvendigheden af, at undgå føtal eksponering
- Ingen bloddonation under behandling og i 24 måneder efter sidste dosis
- Information til fertile kvinder
  - Nødvendigheden af månedlige graviditetstest
  - Nødvendigheden af tilstrækkelig prævention
  - Nødvendigheden af straks at kontakte lægen ved mistanke om graviditet under behandling og i 24 måneder efter behandling
- Information til mænd
  - Nødvendigheden af at bruge kondom under samleje med kvindelig partner
  - Ingen sæddonation under behandling og i 2 måneder efter sidste dosis
  - Nødvendigheden af straks at kontakte lægen ved mistanke om graviditet hos en kvindelig partner, mens manden er i behandling og i 2 måneder efter behandling
- Aflevering af ikke anvendte kapsler efter behandlingens afslutning (bortskaffelse af de lokale retningslinjer)
- Telefonnumre i nødstilfælde

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erivedge 150 mg hårde kapsler  
vismodegib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver kapsel indeholder 150 mg vismodegib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Kapslen må ikke knuses, åbnes eller tygges  
Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Risiko for svære fostermisdannelser  
Må ikke anvendes under graviditet eller amning  
Erivedge-programmet om svangerskabsforebyggelse skal overholdes

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C  
Opbevar beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte kapsler skal afleveres ved behandlingens afslutning

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/13/848/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receiptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

erivedge

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erivedge 150 mg hårde kapsler  
vismodegib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver kapsel indeholder 150 mg vismodegib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose.  
Se indlægsseddel for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Kapslen må ikke knuses, åbnes eller tygges  
Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Risiko for svære fostermisdannelser  
Må ikke anvendes under graviditet eller amning  
Erivedge-programmet om svangerskabsforebyggelse skal overholdes

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C  
Opbevar beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendte kapsler skal afleveres ved behandlingens afslutning

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/13/848/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Erivedge 150 mg hårde kapsler vismodegib

Erivedge kan forårsage svære medfødte misdannelser. Det kan medføre, at barnet dør inden fødslen eller kort efter fødslen. Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin. Følg rådene i denne indlægsseddel vedrørende brug af prævention.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### **Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erivedge
3. Sådan skal du tage Erivedge
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Hvad er Erivedge?**

Erivedge er et lægemiddel mod kræft og indeholder det aktive stof vismodegib.

#### **Hvad bruges Erivedge til?**

Erivedge bruges til at behandle voksne med en type hudkræft, som kaldes fremskredent basalcellekarcinom. Det bruges, når kræften:

- har spredt sig til andre dele af kroppen (det kaldes "metastatisk" basalcellekarcinom)
- har spredt sig til omkringliggende områder (det kaldes "lokalt fremskredent" basalcellekarcinom), og lægen har vurderet, at operation eller strålebehandling er uhensigtsmæssig.

#### **Hvordan virker Erivedge?**

Basalcellekarcinom udvikles, når DNA i normale hudceller bliver beskadiget, og kroppen ikke kan reparere skaden. Disse skader kan ændre, hvordan bestemte proteiner i disse celler virker, og de beskadigede celler bliver til kræftceller og begynder at vokse og dele sig. Erivedge er et kræftmiddel, der virker ved at kontrollere ét af de vigtigste proteiner, som er involveret i basalcellekarcinom. Medicinen kan nedsætte eller stoppe kræftcellernes vækst eller slå dem ihjel. Dette kan få hudkræften til at skrumpes.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Erivedge

Læs de specifikke vejledninger, som lægen har udleveret til dig, særligt om hvordan Erivedge kan påvirke et foster.

Læs og følg vejledningen i patientfolderen og på huskekortet til patienter, som lægen har givet dig.

### Tag ikke Erivedge:

- hvis du er **allergisk** over for vismodegib eller ét af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6)
- hvis du er **gravid**, tror, du måske er gravid, eller planlægger at blive gravid under behandlingen og inden for 24 måneder efter sidste dosis af medicinen. Hvis du tager Erivedge, kan det skade fostret eller slå fostret ihjel
- hvis du **ammer** eller planlægger at amme under behandlingen eller i 24 måneder efter sidste dosis af medicinen. Det vides ikke, om Erivedge udskilles i mælken og skader barnet
- hvis du kan blive gravid, og ikke ønsker eller ikke er i stand til at tage de nødvendige forholdsregler for at undgå at blive gravid. Disse forholdsregler fremgår af **Erivedge-programmet om svangerskabsforebyggelse**
- hvis du også tager perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel anvendt mod depression (se ”Brug af anden medicin sammen med Erivedge”).

Du kan finde flere oplysninger om dette i afsnittene ”Graviditet, amning og fertilitet” samt ”Prævention – til mænd og kvinder”.

Tag ikke medicinen, hvis én eller flere af ovenstående punkter passer på dig. Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen eller apoteket, før du tager Erivedge.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Erivedge, hvis du har spørgsmål til informationen i dette afsnit:

- Du må ikke være bloddonor på noget som helst tidspunkt under behandlingen og i 24 måneder efter, du har taget den sidste dosis.
- Hvis du er en mand, må du ikke være sæddonor under behandlingen eller 2 måneder efter sidste dosis.
- Lægen skal undersøge din hud regelmæssig for kræfttypen kutant planocellulært karcinom. Det vides ikke, om kutant planocellulært karcinom er relateret til behandling med Erivedge. Denne type kræft ses oftest på solskadet hud. Den er lokal og kan helbredes. Fortæl din læge, hvis du lægger mærke til forandringer i din hud.
- Giv aldrig medicinen til andre. Du skal aflevere ikke anvendte kapsler efter behandlingens afslutning. Kontakt lægen eller apoteket for information om, hvor du kan aflevere kapslerne.

### Børn og unge

Det frarådes at bruge Erivedge til børn og teenagere under 18 år, da det ikke vides, om det er sikkert eller effektivt til denne aldersgruppe. Erivedge kan få knogler til at stoppe med at vokse. Dette kan også ske efter Erivedge-behandlingen er stoppet. Der er i dyreforsøg med dette lægemiddel set problemer med udvoksende tænder og knoglevækst.

### Brug af anden medicin sammen med Erivedge

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder også håndkøbslægemidler, vitaminer og naturlægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Erivedge eller øge risikoen for, at du får bivirkninger. Erivedge kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

Det er særligt vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager ét eller flere af følgende lægemidler:

- rifampicin – bruges til bakterieinfektioner,
- carbamazepin, phenytoin – bruges til epilepsi,
- ezetimibe og statiner, såsom atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin – bruges ved forhøjet kolesterol,
- bosentan, glibenclamid, repaglinid, valsartan
- topotecan – bruges til bestemte kræftformer,
- sulfasalazin – bruges til bestemte betændelsestilstande,
- og især perikon (*Hypericum perforatum*) – et naturlægemiddel, som bruges til depression. Du må ikke tage perikon samtidig med Erivedge.

## **Graviditet, amning og fertilitet**

### Graviditet

Du må ikke tage Erivedge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid i løbet af behandlingen eller inden for 24 måneder efter, du har fået den sidste dosis af medicinen. Du skal stoppe med behandlingen og straks kontakte lægen, hvis du ikke får din menstruation eller tror, din menstruation måske er udeblevet, din menstruation er anderledes, end den plejer at være, eller du har mistanke om, at du er gravid. Hvis du bliver gravid under behandling med Erivedge, skal du straks stoppe med at tage medicinen og kontakte lægen.

Erivedge kan forårsage svære misdannelser. Det kan også forårsage, at det ufødte barn dør. Specifikke vejledninger (Erivedge-programmet om svangerskabsforebyggelse), som lægen har givet dig, indeholder information specielt om, hvordan Erivedge påvirker et foster.

### Amning

Du må ikke amme under behandlingen og i 24 måneder efter sidste dosis af medicinen. Det vides ikke, om Erivedge udskilles i mælk og kan skade barnet.

### Fertilitet

Erivedge kan påvirke kvinders evne til at få børn. Nogle kvinder, der har taget Erivedge, er holdt op med at menstruere. Hvis dette sker for dig, vides det ikke, om du begynder at menstruere igen. Tal med lægen, hvis du ønsker at kunne få børn i fremtiden.

## **Prævention – til mænd og kvinder**

### Kvinder, der tager Erivedge:

Inden du begynder at tage medicinen, skal du spørge lægen, om du er i stand til at blive gravid. Selvom du er holdt op med at menstruere, er det vigtigt, at du får afklaret med lægen, om der er nogen som helst risiko for, at du kan blive gravid.

Hvis du kan blive gravid:

- skal du tage forholdsregler for at sikre, at du ikke bliver gravid under behandlingen med Erivedge
- skal du anvende to former for prævention, én meget sikker metode og én barrieremetode (se eksempler nedenfor)
- skal du fortsætte med at bruge prævention i 24 måneder efter din sidste dosis af medicinen – Erivedge kan være til stede i kroppen i op til 24 måneder efter, den sidste dosis er taget

Anbefalede præventionsmetoder: Tal med lægen om, hvilke to metoder, der er bedst for dig.



Brug én meget sikker metode, som fx:

- p-sprøjte
- spiral
- kirurgisk sterilisation.

Du skal også bruge en barrieremetode, fx:

- kondom (om muligt med sæddræbende creme)
- pessar (om muligt med sæddræbende creme).

Lægen vil teste, om du er gravid:

- indenfor maksimum 7 dage inden, behandlingen starter – for at sikre, at du ikke allerede er gravid
- én gang om måneden gennem hele behandlingen.

Under behandlingen og i 24 måneder efter den sidste dosis af medicinen skal du straks kontakte lægen, hvis:

- du har mistanke om, at præventionen har svigtet
- din menstruation udebliver
- du holder op med at anvende prævention
- du er nødt til at ændre præventionsmiddel.

#### **Mænd, der tager Erivedge:**

Erivedge kan overføres til sæden. Brug altid kondom (med sæddræbende creme, hvis det er tilgængeligt), når du har samleje med en kvindelig partner, også selvom du er steriliseret. Fortsæt med det gennem hele behandlingen og i to måneder efter, du har fået den sidste dosis af medicinen.

Du må ikke være sæddonor på noget tidspunkt under behandlingen og i 2 måneder efter, du har fået den sidste dosis af medicinen.

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Erivedge vil sandsynligvis ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller anvende maskiner. Tal med lægen, hvis du er usikker.

#### **Erivedge indeholder lactose og natrium**

Erivedge indeholder en slags sukker, der kaldes lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, inden du tager medicinen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. stort set natriumfrit.

### **3. Sådan skal du tage Erivedge**

Tag altid Erivedge nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

#### **Sådan tages medicinen**

Den anbefalede dosis er én kapsel hver dag.

- Synk kapslen hel, sammen med vand.
- Du må aldrig knuse, åbne eller tygge kapslen. Du undgår derved utilsigtet udsættelse for kapselindholdet.
- Erivedge kan tages med eller uden mad.

#### **Hvis du har taget for meget Erivedge**

Hvis du har taget mere Erivedge, end du skulle, skal du kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Erivedge**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men genoptag behandlingen næste gang, det er tid til at tage en dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Erivedge**

Du må ikke stoppe med at tage medicinen uden at have snakket med lægen først, da dette kan gøre behandlingen mindre effektiv.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Erivedge kan give svære misdannelser hos fostre. Det kan også medføre, at barnet dør inden fødslen eller kort efter fødslen. Du må ikke blive gravid, mens du tager denne medicin (se afsnit 2 ”Tag ikke Erivedge” og ”Graviditet, amning og fertilitet”).

Andre bivirkninger angives i rækkefølge, ordnet efter sværhedsgrad og hyppighed:

**Meget almindelig** (kan påvirke mere end 1 ud af 10 patienter):

- udeblevne menstruationer hos fertile kvinder
- manglende appetit og vægttab
- træthed
- muskelkramper
- diarré
- hårtab
- udslæt
- ændret smagsopfattelse eller fuldstændigt tab af smagssans
- forstoppelse
- kvalme og/eller opkastning
- mavebesvær eller fordøjelsesbesvær
- ledsmerter
- smerter (generelt) eller smerter i arme og ben
- kløe

**Almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 10 patienter):

- smerter i bryst, ryg eller i siden
- manglende energi eller følelse af svaghed
- væsketab
- smerter i muskler, sener, ledbånd eller knogler
- mavesmerter
- tab af smagssans
- unormal hårvækst
- tab af øjenvipper
- ændringer i blodprøver, herunder forhøjede levertal eller forhøjet kreatinin fosfokinase (et protein hovedsageligt fra muskler).

**Hyppighed ikke kendt**

- Knogler stopper med at vokse

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#)

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderen og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
- Opbevar beholderen tæt tilsluttet for at beskytte mod fugt.
- Du må ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.
- Du skal aflevere alle ikke anvendte kapsler, når din behandling er afsluttet. Dette vil forhindre misbrug og hjælpe til at beskytte miljøet. Kontakt apoteket eller lægen til at få oplysninger om aflevering af medicinen.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Erivedge indeholder

- Det Aktive indholdsstof er vismodegib. Hver hård kapsel indeholder 150 mg vismodegib.
- Øvrige indholdsstoffer:
- Kapslen indeholder: mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, natriumlaurylsulfat, povidon (K29/32), natriumstivelsesglycolat (type A), talkum og magnesiumstearat
- Kapselskal: jernoxid, rød (E172), jernoxid, sort (E172), titandioxid, gelatine.
- Printblæk: shellac-glasur og jernoxid, sort (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne består af en lyserød, uigennemsigtig hoveddel, mærket "150 mg", og en grå hætte, mærket "VISMO" med sort, spiselig blæk. Kapslerne fås i beholdere med børnesikret låg med 28 stk. Hver pakning indeholder én beholder.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Tyskland

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, kan du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**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

**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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Som del af Erivedge-programmet for svangerskabsforebyggelse vil alle patienter modtage:

- Patientvejledning
- Huskekort til patienter

For yderligere oplysninger henvises til disse dokumenter.