

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Erivedge 150 mg, gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule contient 71,5 mg de lactose monohydraté par gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Le corps de la gélule rose opaque porte l'inscription «150 mg » et la coiffe de la gélule gris opaque porte l'inscription « VISMO » à l'encre noire.

La gélule est de taille « N°1 » (dimensions : 19,0 x 6,6 mm).

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Erivedge est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de:

- carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique
- carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées (voir rubrique 5.1).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Erivedge doit être uniquement prescrit par ou sous le contrôle d'un médecin spécialiste expérimenté dans la gestion de l'indication autorisée.

Posologie

La dose recommandée est une gélule de 150 mg, une fois par jour.

Omission d'une dose

Si une dose est omise, les patients doivent être informés de ne pas prendre la dose oubliée, mais de reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée.

Durée du traitement

Dans les essais cliniques, le traitement par Erivedge a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des interruptions de traitement allant jusqu'à 4 semaines ont été autorisées en fonction de la tolérance individuelle.

Les bénéfices de la poursuite du traitement doivent être évalués régulièrement, la durée optimale de traitement étant variable d'un patient à l'autre.

## Populations particulières :

### *Personnes âgées*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2). Sur un total de 138 patients inclus dans 4 essais cliniques évaluant Erivedge dans le carcinome baso-cellulaire avancé, environ 40 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence globale relative à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes.

### *Insuffisants rénaux*

Une insuffisance rénale légère et modérée ne devrait pas impacter l'élimination du vismodegib et aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Des données très limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Les patients atteints d'insuffisance rénale sévère doivent être surveillés attentivement pour les effets indésirables.

### *Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, défini selon les critères d'insuffisance hépatique établis par le NCI-ODWG (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group) :

- Légère : bilirubine totale (BT)  $\leq$  limite normale supérieure (LNS), aspartate aminotransférase (ASAT)  $>$  LNS ou LNS  $<$  BT  $\leq$  1,5 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Modérée : 1,5 x LNS  $<$  BT  $<$  3 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur ;
- Sévère : 3 x LNS  $<$  BT  $<$  10 x LNS, ASAT quelle que soit la valeur  
(voir rubrique 5.2)

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Erivedge chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Pour des raisons de sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.3), ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## Mode d'administration

Erivedge s'administre par voie orale. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Elles ne doivent pas être ouvertes afin d'éviter l'exposition involontaire des patients et des professionnels de santé.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Femmes enceintes ou allaitant (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Administration concomitante avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Mort embryo-fœtale ou anomalies congénitales sévères

Erivedge peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.6). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (voir rubrique 5.1) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres (voir rubrique 5.3). Erivedge ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

### Critères définissant une femme en âge de procréer

Une femme en âge de procréer est définie dans le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge comme:

- Une femme sexuellement mature qui :
  - a eu des menstruations à n'importe quel moment durant les 12 derniers mois consécutifs,
  - n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou qui n'est pas atteinte d'insuffisance ovarienne précoce médicalement confirmée,
  - n'a pas de génotype XY, de syndrome de Turner, ou d'agénésie utérine,
  - est en aménorrhée suite à un traitement anti-cancéreux, comprenant le traitement par Erivedge.

### Information des patients :

#### *Pour une femme en âge de procréer*

Erivedge est contre-indiqué chez la femme en âge de procréer ne respectant pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

Une femme en âge de procréer doit comprendre que :

- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène,
- Elle ne doit pas prendre Erivedge si elle est enceinte ou envisage une grossesse,
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif, effectué par un professionnel de santé, dans les 7 jours précédant le début du traitement par Erivedge
- Elle doit avoir un test de grossesse négatif tous les mois durant le traitement, même si elle est en aménorrhée,
- Elle ne doit pas être enceinte durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale,
- Elle doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces,
- Elle doit utiliser 2 méthodes de contraception recommandées (voir rubrique « Contraception » ci-dessous et rubrique 4.6) pendant son traitement par Erivedge, à moins qu'elle ne s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence),
- Elle doit informer son professionnel de santé si l'un des événements suivants survient pendant le traitement et au cours des 24 mois qui suivent sa dose finale:
  - Si elle est enceinte ou pense que, pour n'importe quelle raison, elle peut l'être,
  - Si elle n'a pas ses règles,
  - Si elle arrête sa méthode de contraception, sauf si elle s'engage à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence),
  - Si elle a besoin de changer de méthode de contraception durant le traitement.
- Elle ne doit pas allaiter pendant son traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale.

#### *Pour les hommes*

Le vismodegib est présent dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, le patient de sexe masculin doit comprendre que:

- Erivedge expose l'enfant à naître à un risque tératogène en cas de rapports sexuels non protégés avec une femme enceinte,
- Il doit toujours utiliser la contraception recommandée (voir rubrique « Contraception » ci-dessous et rubrique 4.6),
- Il informera son professionnel de santé si sa partenaire est enceinte pendant le traitement par Erivedge ou pendant les 2 mois qui suivent sa dose finale.

#### *Pour les professionnels de santé*

Les professionnels de santé doivent former les patients afin qu'ils comprennent et reconnaissent toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

### Contraception

#### *Femmes en âge de procréer*

Les patientes doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir rubrique 4.6).

#### *Hommes*

Les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire pendant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale (voir rubrique 4.6).

### Test de grossesse

Chez la femme en âge de procréer, un test de grossesse médicalement supervisé, réalisé par un professionnel de santé, doit être effectué dans les 7 jours précédant l'initiation du traitement puis tous les mois durant le traitement. Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimale de 25 mUI / ml selon la disponibilité locale. Les patientes qui présentent une aménorrhée au cours du traitement par Erivedge doivent continuer à effectuer un test de grossesse tous les mois durant leur traitement.

### Restrictions de prescription et de délivrance pour les femmes en âge de procréer

La prescription et la délivrance initiale de Erivedge doivent avoir lieu dans un délai maximum de 7 jours suivant un test de grossesse négatif (jour du test de grossesse = jour 1). Les prescriptions de Erivedge doivent être limitées à 28 jours de traitement et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

### Matériel éducationnel

Afin d'aider les professionnels de santé et les patients à éviter toute exposition embryonnaire et fœtale à Erivedge, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché fournira un matériel éducationnel (Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge) afin de renforcer les mises en garde relatives aux risques potentiels associés à l'utilisation de Erivedge.

### Effets sur le développement post-natal

Une fusion prématurée des épiphyses et une puberté précoce ont été rapportées chez des enfants exposés à Erivedge. En raison de la longue demi-vie d'élimination du médicament, ces événements peuvent survenir ou progresser après l'arrêt du traitement. Chez des espèces animales, le vismodegib a entraîné la survenue de modifications sévères irréversibles sur les dents en croissance (dégénérescence/nécrose des odontoblastes, formation de kystes liquidiens dans la pulpe dentaire, ossification du canal radiculaire et hémorragie) et la fermeture de la plaque de croissance épiphysaire. Ces données sur la fusion prématurée des épiphyses indiquent un risque potentiel de petite taille et de malformations dentaires pour les nourrissons et les enfants (voir rubrique 5.3).

### Don du sang

Les patients ne doivent pas effectuer de dons de sang durant leur traitement avec Erivedge et au cours des 24 mois qui suivent la dose finale.

### Don de sperme

Les patients de sexe masculin ne doivent pas effectuer de dons de sperme durant leur traitement par Erivedge et au cours des 2 mois qui suivent la dose finale.

### Interactions

Le traitement concomitant par des inducteurs forts des CYP (ex : rifampicine, carbamazépine ou phénytoïne) doit être évité, car un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de diminution de l'efficacité du vismodegib ne peut être exclu (voir aussi rubrique 4.5).

### Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse Epidermique Toxique (SSJ/NET), de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec

éosinophilie (Syndrome DRESS) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant menacer le pronostic vital, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). Si le patient a présenté l'une de ces réactions lors de l'utilisation de vismodegib, celui-ci ne doit plus jamais être réintroduit chez ce patient.

#### Carcinome épidermoïde cutané

Les patients atteints de CBC avancé présentent un risque augmenté de développer un carcinome épidermoïde cutané. Des cas de carcinome épidermoïde cutané ont été rapportés chez des patients atteints de CBC avancé traités par Erivedge. Il n'a pas été établi que le carcinome épidermoïde cutané soit lié au traitement par Erivedge. Par conséquent, tous les patients doivent être suivis régulièrement lors du traitement par Erivedge, et les carcinomes épidermoïdes cutanés doivent être traités selon le traitement de référence.

#### Précautions complémentaires

Les patients doivent être formés à ne jamais donner ce médicament à une autre personne. Toute gélule non utilisée à la fin du traitement doit être éliminée immédiatement par le patient conformément à la réglementation en vigueur (le cas échéant, par ex : en rapportant les gélules à son pharmacien ou médecin).

#### Excipients

Les gélules de Erivedge contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effets des traitements concomitants sur le vismodegib

Aucune interaction pharmacocinétique (PK) cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les agents augmentant le pH. Les résultats d'une étude clinique a démontré une diminution de 33% en concentration de vismodegib libre après un traitement de 7 jours en association avec 20 mg de rabéprazole (un inhibiteur de la pompe à proton) administré 2h avant chaque administration du vismodegib. Cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs du CYP450. Les résultats d'une étude clinique ont démontré une augmentation de 57% en concentration de vismodegib libre au jour 7 après traitement associé avec 400 mg de fluconazole (un inhibiteur modéré du CYP2C9) administré quotidiennement, mais cette interaction ne devrait pas être cliniquement significative. L'itraconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) administré quotidiennement à la dose de 200 mg n'a pas influencé l'Aire sous la courbe (AUC 0 – 24h) du vismodegib après 7 jours de traitement associé chez les volontaires sains.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est attendue entre le vismodegib et les inhibiteurs de la P-gp. Les résultats d'une étude clinique n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre le vismodegib et l'itraconazole (un puissant inhibiteur de la P-gp) chez les volontaires sains.

Quand le vismodegib est administré de façon concomitante avec des inducteurs des CYP (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis), l'exposition au vismodegib peut être diminuée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

## Effets du vismodegib sur les traitements concomitants

### *Stéroïdes contraceptifs*

Les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de l'éthinyl estradiol et de la noréthindrone n'est pas modifiée lors d'une administration concomitante avec le vismodegib.

Cependant, l'étude d'interaction a été menée sur 7 jours uniquement et il ne peut être exclu que lors d'un traitement plus long le vismodegib soit un inducteur d'enzymes qui métabolisent les stéroïdes contraceptifs. L'induction pourrait entraîner des diminutions de l'exposition systémique des stéroïdes contraceptifs et par conséquent une efficacité contraceptive réduite.

### *Effets sur des enzymes et des transporteurs spécifiques*

Des études *in vitro* indiquent que le vismodegib pourrait potentiellement agir comme un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Aucune donnée d'interaction *in vivo* n'est disponible. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse donner lieu à une exposition augmentée des médicaments transportés par cette protéine, comme la rosuvastatine, le topotécan et la sulfasalazine. L'administration concomitante doit être effectuée avec prudence et un ajustement de posologie peut être nécessaire.

Des interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives ne sont pas attendues entre le vismodegib et les substrats du CYP450. *In vitro*, le CYP2C8 était l'isoforme le plus sensible des CYP pour l'inhibition du vismodegib. Cependant, les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse conduite chez des patients atteints de cancer ont démontré que l'exposition systémique de la rosiglitazone (un substrat du CYP2C8) n'est pas modifiée lorsque administrée de façon concomitante avec le vismodegib. Par conséquent, *in vivo*, l'inhibition des CYP par le vismodegib pourrait être exclue.

*In vitro*, le vismodegib est un inhibiteur de l'OATP1B1. Il ne peut être exclu que le vismodegib puisse augmenter l'exposition aux substrats de l'OATP1B1, ex : le bosentan, l'ézétimibe, le glibenclamide, le repaglinide, le valsartan et les statines. En particulier, l'administration concomitante du vismodegib et d'une statine doit être effectuée avec prudence.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

Compte-tenu du risque de mort embryo-fœtale ou d'anomalies congénitales sévères causé par le vismodegib, les femmes traitées par Erivedge ne doivent pas être enceintes ou le devenir durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Erivedge est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer ne respectant pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge.

### *En cas de grossesse ou d'absence de menstruations*

Si la patiente est enceinte, a une absence de menstruations, ou suspecte pour n'importe quelle raison d'être enceinte, elle doit en aviser immédiatement son médecin traitant.

L'absence persistante de menstruations au cours du traitement par Erivedge doit être considérée comme indiquant une grossesse, jusqu'à évaluation médicale et confirmation.

### Contraception chez les hommes et les femmes

#### *Femmes en âge de procréer*

Une femme en âge de procréer doit être capable de se conformer à des mesures de contraception efficaces. Elle doit utiliser deux méthodes de contraceptions recommandées, dont une méthode très efficace et une méthode barrière durant le traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale. Les femmes en âge de procréer, dont les menstruations sont irrégulières ou interrompues, doivent suivre toutes les recommandations de contraception efficace.

### *Hommes*

Le vismodegib est présent dans le sperme. Afin d'éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire durant leur traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale.

*Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes très efficaces:*

- L'injection hormonale à forme retard,
- La stérilisation tubaire,
- La vasectomie,
- Le dispositif intra-utérin (DIU).

*Les formes suivantes sont des formes recommandées de méthodes barrière:*

- Tout préservatif masculin (avec un spermicide si possible),
- Le diaphragme (avec spermicide si possible).

### Grossesse

Erivedge peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères s'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.4). Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog (voir rubrique 5.1) tels que le vismodegib sont embryotoxiques et/ou tératogènes chez de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres (voir rubrique 5.3). En cas de grossesse chez une femme traitée par Erivedge, le traitement doit être arrêté immédiatement.

### Allaitement

Le taux de passage de vismodegib excrété dans le lait maternel n'est pas connu. En raison du risque potentiel d'entraîner des anomalies sévères du développement, les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement avec Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale (voir les rubriques 4.3 et 5.3).

### Fertilité

La fertilité féminine peut être compromise lors d'un traitement par Erivedge (voir rubrique 5.3). La réversibilité en cas d'altération de la fertilité n'est pas connue. De plus, des aménorrhées ont été observées dans des essais cliniques chez des femmes en âge de procréer (voir rubrique 4.8). Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les femmes en âge de procréer, avant de démarrer un traitement par Erivedge.

Il n'est pas attendu d'altération de la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Erivedge n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenus chez au moins 30 % des patients ont été les suivants : spasmes musculaires (74,6 %), alopecies (65,9 %), dysgueusie (58,7 %), perte de poids (50,0 %), fatigue (47,1 %), nausées (34,8 %) et diarrhées (33,3 %).



### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les EI sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous par système organe-classe MedDRA, et fréquence absolue.

Les fréquences sont définies comme suit:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ )

Très rare ( $< 1/10000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Dans chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité.

La sécurité de Erivedge a été évaluée dans des essais cliniques avec 138 patients traités pour un carcinome baso-cellulaire avancé (CBC avancé), comprenant à la fois le carcinome baso-cellulaire métastatique (CBC métastatique) et le carcinome baso-cellulaire localement avancé (CBC localement avancé). Dans quatre essais cliniques de phase 1 et 2 en ouvert, les patients ont été traités avec au moins une dose de Erivedge en monothérapie à des doses  $\geq 150$  mg. Les doses  $> 150$  mg n'ont pas entraîné de concentrations plasmatiques plus élevées dans les essais cliniques. Les patients recevant des doses  $> 150$  mg ont été inclus dans les analyses. De plus, la sécurité a été évaluée dans une étude post-autorisation incluant 1215 patients atteints d'un CBC avancé, évaluables pour la sécurité et traités à la dose de 150 mg. D'une manière générale, le profil de tolérance observé était similaire chez les patients atteints d'un CBC métastatique et chez les patients atteints d'un CBC localement avancé dans les études cliniques comme décrit ci-dessous.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus chez des patients traités par Erivedge**

<b>Système Organe Classe MedDRA</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Perte d'appétit	Déshydratation	
<b>Affections du système nerveux</b>	Dysgueusie Ageusie	Hypogueusie	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Diarrhée Constipation Vomissements Dyspepsie	Douleur abdominale haute Douleur abdominale	
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		Enzymes hépatiques augmentées**	Atteintes hépatiques induites par un médicament*****
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie Prurit Rash	Madarose Croissance anormale des cheveux	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/Nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (Syndrome DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)*****
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Spasmes musculaires Arthralgie Douleur des extrémités	Dorsalgie Douleur de la paroi thoracique Myalgie Douleur au niveau des flancs Douleur musculo-squelettique Créatine phosphokinase sérique augmentée***	Fusion prématurée des épiphyses****
<b>Affections endocriniennes</b>			Puberté précoce****
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Aménorrhée*		

Système Organe Classe MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Perte de poids Fatigue Douleur	Asthénie	
<p>Les notifications des EI de tous grades ont été faites selon le système NCI-CTC v3.0 par le National Cancer Institute - Critère de Terminologie Commun des événements indésirables v3.0, sauf indication contraire.</p> <p>* Parmi les 138 patients atteints d'un CBC avancé, 10 étaient des femmes en âge de procréer. Parmi ces femmes, une aménorrhée a été observée chez 3 patientes (30%).</p> <p>MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p> <p>**comprend les termes suivants: test de la fonction hépatique anormal, bilirubine sanguine augmentée, gamma-glutamyl transférase augmentée, aspartate amino transférase augmentée, phosphatase alcaline augmentée, enzyme hépatique augmentée.</p> <p>***Observée au cours d'une étude post-autorisation de sécurité chez 1215 patients évaluables.</p> <p>****Des cas isolés ont été rapportés chez des patients atteints de médulloblastome depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).</p> <p>***** Des cas d'atteintes hépatiques induites par un médicament ont été rapportés chez des patients depuis la commercialisation.</p> <p>***** Des cas d'effets indésirables cutanés sévères (incluant le SSJ, la NET, le syndrome DRESS et la PEAG) ont été rapportés chez des patients depuis la commercialisation.</p>			

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### 4.9 Surdosage

Erivedge a été administré à des doses 3,6 fois supérieures à la dose recommandée de 150 mg par jour. Il n'a été observé aucune augmentation des concentrations plasmatiques de vismodegib ni aucune toxicité au cours de ces essais cliniques.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX43

#### Mécanisme d'action

Le vismodegib est une petite molécule inhibitrice de la voie Hedgehog, administrée par voie orale. Le mécanisme de signalisation de la voie Hedgehog, à travers la protéine transmembranaire SMO, entraîne l'activation des facteurs de transcription GLI (Glioma Associated Oncogene) qui migrent dans le noyau et induisent la transcription des gènes cibles de Hedgehog. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. Le vismodegib se lie à la protéine SMO et l'inhibe, bloquant ainsi la transduction du signal Hedgehog.

#### Efficacité clinique et sécurité

L'essai pivotale ERIVANCE BCC (SHH4476g) était une étude internationale, à un seul bras, multicentrique, à 2 cohortes. Le CBC métastatique était défini comme un CBC qui avait disséminé au-delà de la peau vers d'autres parties du corps, dont les ganglions lymphatiques, les poumons, les os et/ou les organes internes. Les patients atteints d'un CBC localement avancé présentaient des lésions cutanées pour lesquelles la chirurgie n'était pas appropriée (inopérables, multiples rechutes/récidives pour lesquelles le caractère curatif de la résection semble peu probable ou pour lesquelles la chirurgie entraînerait une déformation ou morbidité substantielle) et pour lesquelles la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée ou non appropriée. Avant l'inclusion dans l'étude, le diagnostic de CBC était confirmé par histologie. Les patients atteints du syndrome de Gorlin ayant eu au moins une

lésion CBC avancée et répondant aux critères d'inclusion étaient éligibles pour participer à l'étude. Les patients ont été traités une fois par jour par voie orale à la dose de 150 mg de Erivedge.

L'âge médian de la population évaluable pour l'efficacité était de 62 ans (46 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans), 61 % étaient des hommes et 100 % étaient de type caucasien. Dans la cohorte CBC métastatique, 97 % des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (97 %), la radiothérapie (58 %), et les traitements systémiques (30 %). Dans la cohorte CBC localement avancé (n=63), 94% des patients avaient reçu des traitements antérieurs, y compris la chirurgie (89 %), la radiothérapie (27 %), et les traitements systémiques / topiques (11 %). La durée médiane de traitement était de 12,9 mois (l'intervalle étant de 0,7 à 47,8 mois).

Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant, tel que résumé dans le tableau 2. Une réponse objective était définie comme une réponse complète ou partielle déterminée sur deux évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines. Dans la cohorte de CBC métastatique, la réponse tumorale était évaluée selon les Critères d'Evaluation de Réponse des Tumeurs Solides (RECIST) version 1.0. Dans la cohorte CBC localement avancé, la réponse tumorale était évaluée sur la base de l'évaluation visuelle de la tumeur externe et de l'ulcération, l'imagerie tumorale (le cas échéant), et la biopsie tumorale. Un patient était considéré comme répondeur dans la cohorte CBC localement avancé s'il répondait à au moins un des critères suivants et si la maladie n'avait pas progressé: (1) une réduction  $\geq 30\%$  de la taille [somme des plus grands diamètres] des lésions cibles déterminées par imagerie à l'inclusion ; (2) une réduction  $\geq 30\%$  de la somme des plus grands diamètres de la partie externe visible des lésions cibles depuis l'inclusion; (3) la disparition complète des ulcérations de toutes les lésions cibles. Les données principales sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Résultats d'efficacité d'Erivedge dans l'étude SHH4476g (21 mois de suivi évalués par le Comité de revue indépendant et 39 mois de suivi évalués par l'investigateur après l'inclusion du dernier patient) : efficacité chez les patients évaluables\*†**

	Évaluée par le Comité de revue indépendant		Évaluée par l'investigateur	
	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé** (n = 63)	CBC métastatique (n = 33)	CBC localement avancé** (n = 63)
Répondeurs	11 (33,3 %)	30 (47,6 %)	16 (48,5 %)	38 (60,3 %)
Réponse Globale (IC 95 %)	(19,2 % ; 51,8 %)	(35,5 % ; 60,6 %)	(30,8 % ; 66,2 %)	(47,2 % ; 71,7 %)
Réponse Complète	0	14 (22,2 %)	0	20 (31,7 %)
Réponse Partielle	11 (33,3 %)	16 (25,4%)	16 (48,5 %)	18 (28,6 %)
Maladie Stable	20	22	14	15
Progression de la maladie‡	1	8	2	6
Durée médiane de réponse (mois) (IC 95%)	7,6 (5,5 ; 9,4)	9,5 (7,4 ; 21,4)	14,8 (5,6 ; 17,0)	26,2 (9,0 ; 37,6)
Médiane de survie sans progression (mois) (IC 95%)	9,5 (7,4 ; 11,1)	9,5 (7,4 ; 14,8)	9,3 (7,4 ; 16,6)	12,9 (10,2 ; 28,0)
Médiane de survie globale (mois) (IC 95%)			33,4 (18,1 ; NE)	NE (NE ; NE)
Taux de survie à 1 an (IC 95%)			78,7 % (64,7 ; 92,7)	93,2 % (86,8 ; 99,6)

NE = Non estimable

\* La population de patients évaluable pour l'efficacité est définie comme l'ensemble des patients inclus ayant reçu n'importe quelle quantité de Erivedge et pour lesquels l'interprétation du matériel tumoral d'archive ou de la biopsie à l'inclusion par un pathologiste indépendant était en adéquation avec un CBC.

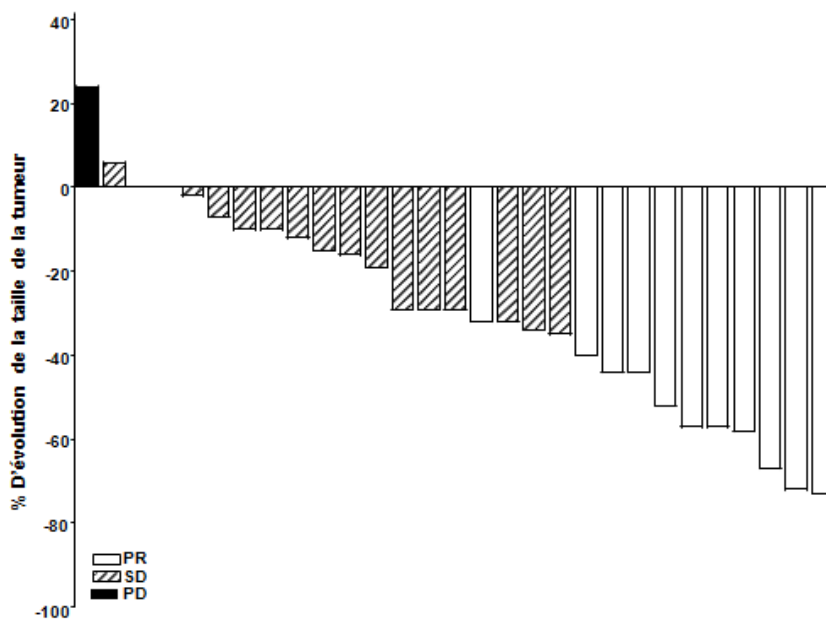
† Les données non évaluables/manquantes comprenaient 1 patient atteint de CBC métastatique et 4 patients atteints de CBC localement avancé.

‡ La progression dans la cohorte CBC localement avancé est définie comme répondant à n'importe quel critère suivant: (1) augmentation  $\geq 20\%$  de la somme des plus grands diamètres par rapport au nadir des lésions cibles (soit par imagerie ou par la dimension externe visible), (2) Nouvelle ulcération des lésions cibles qui persiste sans signe de guérison pendant au moins 2 semaines, (3) Nouvelles lésions détectées par imagerie ou examen physique, (4) Progression des lésions non ciblées selon les critères RECIST.

\*\* 54% des patients atteints de CBC localement avancé ne présentaient pas de preuve histopathologique de CBC à 24 semaines.

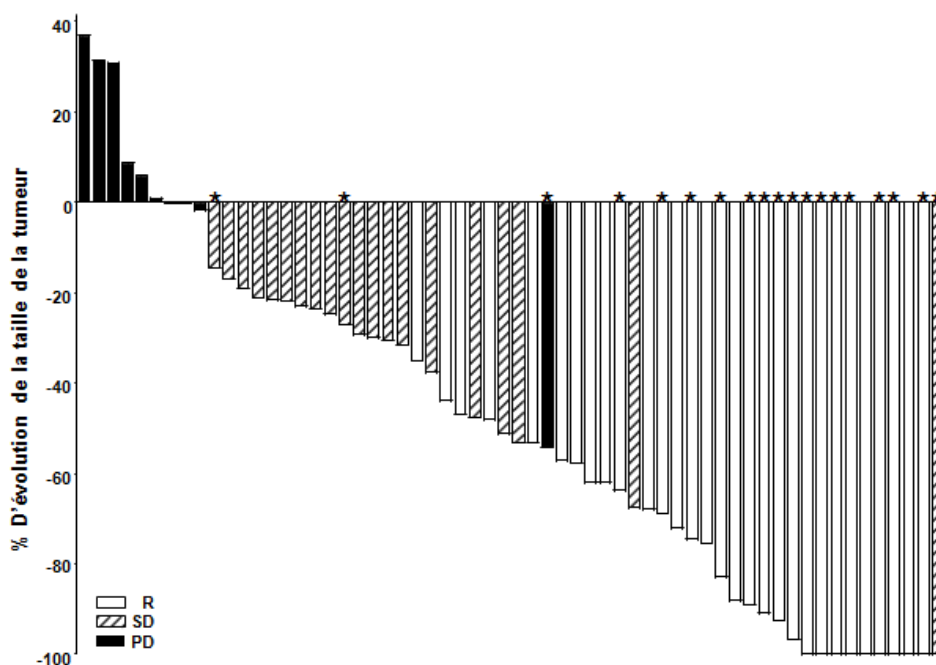
Comme montré dans le diagramme en cascade dans les figures 1 et 2, qui illustrent la réduction maximale de la taille des lésions cibles pour chaque patient, la majorité des patients des deux cohortes, a montré une diminution de la taille de la tumeur, comme évalué par le comité indépendant d'évaluation.

**Figure 1 : Cohorte CBC métastatique SHH4476g**



Note: la taille de la tumeur est basée sur la somme des plus grands diamètres des lésions cibles. PD = progression de la maladie, SD = maladie stable, PR = réponse partielle. Chez 3 patients, il n'a pas été observé de réduction de la taille tumorale (meilleure réponse en pourcentage). Ces patients sont représentés par des barres minimales positives sur le diagramme. Quatre patients ont été exclus du diagramme: 3 patients avec une maladie stable n'ont été évalués que pour des lésions non-ciblées et 1 patient était non évaluable.

**Figure 2 : Cohorte CBC localement avancé SHH4476g**



Note: la taille de la tumeur est basée sur la somme des dimensions des plus grandes lésions cibles. PD= progression de la maladie, SD = maladie stable, R = réponse, \* = disparition complète de(s) ulcération(s). L'évaluation de la réponse était basée sur un critère d'évaluation composite comme défini ci-dessus. Quatre patients n'ont pas eu de mesure de lésion et n'ont pas été intégrés dans le graphique.

### *Temps jusqu'à la réduction tumorale maximale*

Parmi les patients chez lesquels une réduction tumorale a été observée, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 5,6 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique, selon l'évaluation du Comité de revue indépendant. Selon l'évaluation de l'investigateur, la médiane de temps jusqu'à la réduction maximale de la tumeur était de 6,7 et 5,5 mois pour les patients atteints respectivement de CBC localement avancé et de CBC métastatique.

### *Electrophysiologie cardiaque*

Dans une étude approfondie sur l'intervalle QTc chez 60 sujets sains, il n'y a eu aucun effet sur l'intervalle QTc aux doses thérapeutiques de Erivedge.

### *Résultats de l'étude post-autorisation*

Une étude post-autorisation, en ouvert, non comparative, multicentrique, de phase II (MO25616) a été conduite chez 1232 patients atteints d'un CBC avancé, parmi lesquels 1215 patients étaient évaluable pour l'efficacité et la sécurité avec un CBC localement avancé (n = 1119) ou un CBC métastatique (n = 96). Le CBC localement avancé était défini comme une lésion cutanée pour laquelle la chirurgie était inappropriée (inopérable ou entraînerait une déformation importante) et la radiothérapie avait échoué ou était contre-indiquée. Un CBC métastatique était défini par la présence de métastases distantes histologiquement confirmées. Avant de participer à l'étude, le diagnostic d'un CBC a été confirmé à l'histologie. Les patients ont été traités par Erivedge par voie orale à la dose de 150 mg par jour. L'âge médian de tous les patients était de 72 ans. La majorité des patients étaient des hommes (57%) ; 8% avaient un CBC métastatique tandis que 92% avaient un CBC localement avancé. Pour la cohorte métastatique, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (91%), radiothérapie (62%) et thérapie systémique (16%). Pour la cohorte CBC localement avancé, la majorité des patients avaient eu des traitements antérieurs incluant chirurgie (85%), radiothérapie (28%) et thérapie systémique (7%). Pour tous les patients, la durée médiane du traitement était de 8,6 mois (variant de 0 à 44,1).

Parmi les patients de la population évaluable pour l'efficacité ayant une maladie mesurable et histologiquement confirmée, 68,5% et 36,9% répondaient respectivement au traitement dans les cohortes CBC localement avancé et CBC métastatique selon RECIST v1.1. Pour les patients qui ont eu une réponse confirmée (partielle ou complète), la durée médiane de réponse était de 23,0 mois (IC 95% : 20,4 ; 26,7) dans la cohorte CBC localement avancé et de 13,9 mois (IC 95% : 9,2 ; NE) dans la cohorte CBC métastatique. Une réponse complète était atteinte chez 4,8% des patients dans la cohorte CBC métastatique et 33,4% dans la cohorte CBC localement avancé. Une réponse partielle était atteinte chez 32,1% des patients de la cohorte CBC métastatique et 35,1% dans la cohorte CBC localement avancé.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Erivedge dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique ayant un carcinome baso-cellulaire (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Erivedge est un composé hautement perméable avec une faible hydrosolubilité (BCS classe 2). La biodisponibilité absolue moyenne (CV %) en dose unique de Erivedge est de 31,8 (14,5) %.

L'absorption est saturable comme en témoigne l'absence d'augmentation d'exposition proportionnelle à la dose après administration unique de 270 mg et de 540 mg de Erivedge. Dans des conditions cliniquement pertinentes (état d'équilibre), la pharmacocinétique du vismodegib n'est pas affectée par la prise d'aliments. Par conséquent, Erivedge peut être pris pendant ou en dehors des repas.

### Distribution

Le volume de distribution du vismodegib est faible, compris entre 16,4 et 26,6 L. *In vitro*, la liaison du vismodegib aux protéines plasmatiques humaines est élevée (97 %) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le vismodegib se lie à la fois à l'albumine sérique humaine et à la alpha-1-glycoprotéine acide (AGP). *In vitro*, la liaison à l'AGP est saturable à des concentrations cliniquement pertinentes. *Ex vivo*, la liaison aux protéines plasmatiques chez les patients est supérieure à 99 %. Les concentrations du vismodegib sont fortement corrélées aux concentrations d'AGP, avec des fluctuations parallèles au cours du temps entre l'AGP et le vismodegib total, ainsi que des concentrations toujours faibles de la forme libre du vismodegib.

### Biotransformation

Le vismodegib est éliminé lentement à la fois par métabolisme et par excrétion de la molécule mère. Le vismodegib est prédominant dans le plasma, avec des concentrations représentant plus de 98% des concentrations circulantes totales (y compris les métabolites associés). Les voies métaboliques du vismodegib chez l'homme comprennent l'oxydation, la glucuronidation et un clivage peu commun du cycle pyridine. Le CYP2C9 semble contribuer en partie au métabolisme du vismodegib *in vivo*.

### Élimination

Après administration par voie orale d'une dose radiomarquée, le vismodegib est absorbé et lentement éliminé par métabolisme et excrétion de la molécule mère, dont la majorité est retrouvée dans les fèces (82 % de la dose administrée) dont 4,4 % sont retrouvés dans les urines. Le vismodegib et les métabolites associés sont principalement éliminés par voie hépatique.

Après une administration continue d'une dose unique quotidienne, la pharmacocinétique du vismodegib apparaît être non linéaire du fait d'une absorption et d'une liaison aux protéines saturables. Après une dose orale unique, la demi-vie terminale du vismodegib est d'environ 12 jours.

La demi-vie apparente du vismodegib à l'état d'équilibre est estimée à 4 jours après une administration quotidienne continue. En administration répétée quotidienne, il a été noté une accumulation du vismodegib à concentrations plasmatiques 3 fois supérieures.

Le vismodegib inhibe l'UGT2B7 *in vitro* et il ne peut être exclu que cette inhibition se produise *in vivo* dans l'intestin.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Les données sont limitées chez les personnes âgées. Dans des essais cliniques menés dans le CBC avancé, environ 40 % des patients étaient des patients âgés de 65 ans et plus. Les analyses pharmacocinétiques de population suggèrent que l'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la concentration à état d'équilibre du vismodegib.

#### *Sexe*

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données combinées issues de 121 hommes et 104 femmes, le sexe ne semble pas affecter la pharmacocinétique du vismodegib.

#### *Origine ethnique*

Les données disponibles chez les patients non-Caucasiens sont limitées. Le nombre de sujets non-Caucasiens correspondant à moins de 3% seulement de la population totale (6 sujets Noirs, 219 sujets Caucasiens), la race n'a pas été évaluée comme co-variable dans l'analyse pharmacocinétique de population.

#### *Insuffisants rénaux*

L'élimination rénale du vismodegib administré par voie orale est faible. Par conséquent, il est peu probable que l'insuffisance rénale légère et modérée ait un impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vismodegib. D'après l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Clairance de la créatinine (CICr) indexée sur la surface corporelle (SC) totale de 50 à 80 mL/min, n= 58) et modérée (CICr indexée sur la SC totale de 30 à 50 mL/min, n= 16) et sévère (CICr indexée sur la SC totale < 30 mL/min, n= 1), la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale légère et modérée n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la



pharmacocinétique du vismodegib (voir rubrique 4.2). Des données très limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

#### *Insuffisants hépatiques*

Les principales voies d'élimination du vismodegib impliquent un métabolisme hépatique et une sécrétion biliaire ou intestinale. Dans une étude clinique chez les patients présentant une insuffisance hépatique (le degré d'atteinte hépatique étant basé sur les taux d'ASAT et de bilirubine totale des sujets), l'administration de doses multiples de vismodegib a démontré que pour les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (classification NCI-ODWG, n= 8), modérée (classification NCI-ODWG, n= 6) et sévère (classification NCI-ODWG, n= 3), le profil pharmacocinétique du vismodegib était comparable à celui des sujets présentant une fonction hépatique normale (n= 9) (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

Les données de pharmacocinétique sont insuffisantes chez la population pédiatrique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Le profil de sécurité préclinique de Erivedge a été évalué chez la souris, le rat et le chien.

#### Toxicité à doses répétées

En général, la tolérance de Erivedge dans les études de toxicité en doses répétées chez le rat et le chien était limitée par des manifestations non spécifiques de toxicité incluant la perte de poids et d'appétit. Des résultats complémentaires, à des expositions cliniquement pertinentes, indiquaient des modifications des fèces, des spasmes ou des tremblements musculaires, une alopecie, des œdèmes, une hyperkératose folliculaire et une inflammation des coussinets des pattes, et une augmentation du LDL et HDL cholestérol. Une diminution de l'hématocrite ou du nombre de plaquettes a été observée chez certains chiens à des expositions cliniquement pertinentes ; cependant il n'a pas été mis en évidence d'effet primitif sur la moelle osseuse chez les animaux concernés.

#### Carcinogénicité

Des études de carcinogénicité ont été menées chez la souris et le rat. Un potentiel carcinogène a été identifié chez le rat uniquement et s'est limité à des tumeurs bénignes du follicule pileux, y compris des pilomatricomes et des kératoacanthomes à respectivement  $\geq 0,1$  fois et  $\geq 0,6$  fois l'AUC (0-24h) à l'état d'équilibre de la dose recommandée chez l'homme. Aucune tumeur maligne n'a été identifiée chez les deux espèces testées. Aucun cas de tumeur bénigne du follicule pileux n'a été rapporté dans les essais cliniques menés avec Erivedge et la pertinence de cette observation chez l'homme est incertaine.

#### Mutagénicité

Aucune preuve de génotoxicité n'a été identifiée lors de tests *in vitro* (mutations bactériennes [test d'Ames], aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains) ni lors du test des micronoyaux *in vivo* sur la moelle osseuse de rat.

#### Fertilité

Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines par vismodegib, une augmentation significative du poids absolu des vésicules séminales et une réduction du poids absolu de la prostate ont été observées. De plus, le rapport entre le poids des organes et le poids corporel a été significativement augmentée pour l'épididyme, la queue de l'épididyme, les testicules et les vésicules séminales. Dans la même étude, aucune observation histopathologique n'a été relevée sur les organes reproducteurs mâles et aucun effet sur les critères d'évaluation de la fertilité masculine, y compris le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, n'a été observé à la dose de 100 mg/kg/jour à la fin de l'administration ou de la phase de récupération (correspondant à 1,3 fois l'AUC<sub>0-24h</sub> de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme). En outre, dans les études de toxicité générales chez le rat et le chien sexuellement matures traités jusqu'à 26 semaines par vismodegib, aucun effet sur les organes reproducteurs mâles n'a été observé. La relation entre l'augmentation du nombre de cellules

germinales dégénérantes ainsi que l'hypospermie observées chez le chien sexuellement immature à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour dans l'étude de toxicité générale de 4 semaines et le vismodegib n'a pas été établie.

Dans une étude spécifique de fertilité chez le rat traité pendant 26 semaines, des effets reliés au vismodegib ont été observés à 100 mg/kg/jour immédiatement après l'arrêt du traitement sur les organes reproducteurs femelles, incluant une diminution des implantations, une augmentation du pourcentage de perte préimplantatoire et une diminution du nombre de femelles porteuses d'embryons viables. Ces résultats n'étaient pas observés après une période de récupération de 16 semaines. Aucune corrélation histopathologique n'a été observée. L'exposition chez la rate à 100 mg/kg correspond à 1,2 fois l'AUC<sub>0-24h</sub> de l'état d'équilibre à la dose recommandée chez l'homme. En outre, dans l'étude de toxicité générale de 26 semaines de vismodegib, une diminution du nombre de corps jaunes a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour; l'effet n'était pas inversée après la période de récupération de 8 semaines.

#### Tératogénicité

Dans une étude de développement embryo-fœtal au cours de laquelle des rates en gestation ont reçu du vismodegib quotidiennement durant l'organogénèse, le vismodegib a traversé le placenta et a été très toxique pour le fœtus. Des malformations, comprenant des anomalies cranio-faciales, une ouverture du périnée, une absence ou une fusion de doigts ont été observées chez les fœtus des femelles ayant reçu une dose qui correspondait à 20% de l'exposition équivalente à l'état d'équilibre chez l'homme. Une incidence de 100% de mort fœtale a été observée à des doses plus élevées.

#### Développement post-natal

Des études évaluant le potentiel du vismodegib à affecter le développement post-natal n'ont pas été conduites. Cependant, des anomalies irréversibles sur les dents en croissance et une soudure prématurée du cartilage de conjugaison fémoral, observées lors des études de toxicité chez le rat à des expositions cliniquement pertinentes, représentent un risque sur le développement post-natal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Laurilsulfate de sodium  
Povidone (K29/32)  
Carboxyméthylamidon sodique (Type A)  
Talc  
Stéarate de magnésium

#### Enveloppe de la gélule

Oxyde de fer noir (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Dioxyde de titane (E171)  
Gélatine

#### Encre d'impression

Gomme laque  
Oxyde de fer noir (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon PEHD avec un bouchon à vis avec une fermeture sécurité enfant contenant 28 gélules. Chaque boîte contient un flacon. Le bouchon du flacon est en polypropylène. Le revêtement du bouchon est constitué d'une feuille d'aluminium doublée d'un carton ciré.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé doit être éliminé immédiatement à la fin du traitement par le patient, conformément à la réglementation en vigueur (si applicable, par ex : en rapportant les gélules au pharmacien ou au médecin).

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/13/848/001

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 12 juillet 2013  
Date du dernier renouvellement : 26 mai 2016

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la mise sur le marché dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'accorder avec les autorités nationales compétentes sur les éléments suivants:

- La partie nationale de la lettre d'information destinée aux professionnels de santé
- La méthodologie pour collecter les informations sur l'utilisation de Erivedge et la conformité au Programme de pharmacovigilance de grossesse et son efficacité
- Le format et contenu du matériel destiné aux professionnels de santé et aux patients

Lors de la mise sur le marché, le titulaire d'AMM doit distribuer une lettre d'information destinée aux professionnels de santé, contenant les éléments suivants :

- Un texte commun aux Etats Membres, autorisé par le Rapporteur
- Des exigences nationales spécifiques, en accord avec les autorités nationales compétentes, concernant :
  - La distribution du médicament
  - Les mesures permettant de s'assurer que toutes les actions appropriées ont été mises en place avant que Erivedge ne soit prescrit et délivré

Le titulaire d'AMM doit continuellement s'assurer que tous les médecins prescripteurs potentiels de Erivedge reçoivent les éléments suivants :

Résumé des Caractéristiques du Produit

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé

La carte d'information destinée aux professionnels de santé

Le matériel éducationnel destiné aux patients

La carte d'information destinée aux patients

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé de Erivedge doit contenir les éléments clés suivants :

- Bref contexte sur Erivedge, son indication autorisée et sa posologie
- Exigence d'informer les patients sur les risques tératogènes associés à Erivedge et sur le besoin d'éviter l'exposition du fœtus
- Description du Plan de Prévention de la Grossesse et catégorisation des patients selon le sexe et le potentiel à la procréation
- Information sur les formes de contraception recommandées pour les femmes et les hommes
- Obligations du professionnel de santé relatives à la prescription de Erivedge :
  - Nécessité d'apporter des recommandations et un conseil exhaustif aux patients
  - S'assurer que les patients sont en mesure de respecter les exigences d'une utilisation sûre de Erivedge
  - Nécessité de remettre aux patients le matériel éducationnel et la carte d'information destinée aux patients
- Conseils de sécurité destinés aux femmes en âge de procréer :
  - Nécessité d'avoir recours aux mesures de contraception adéquates (même si la femme est en aménorrhée) durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Test de grossesse médicalement supervisé, effectué dans un délai maximum de 7 jours précédant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant le traitement
  - Nécessité d'arrêter immédiatement Erivedge dès suspicion d'une grossesse
  - Nécessité pour les patients de rapporter immédiatement à leur médecin traitant une grossesse suspectée
- Conseils de sécurité destinés aux hommes :
  - Nécessité pour le patient d'utiliser des préservatifs si sa partenaire est enceinte ou en âge de procréer (même si l'homme a eu une vasectomie) durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Nécessité pour le patient de rapporter immédiatement à son médecin traitant si sa partenaire est enceinte pendant qu'il prend Erivedge ou peu après qu'il ait arrêté de prendre Erivedge
  - Ne pas effectuer de don de sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale
- Exigences en cas de grossesse
  - Instructions d'arrêter Erivedge dès suspicion d'une grossesse
  - Nécessité d'adresser le patient vers un médecin spécialiste

- Contacts locaux pour rapporter toute grossesse suspectée
- Formulaire de déclaration de grossesse
- Informer les patients qu'ils ne doivent pas effectuer de don du sang durant leur traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent leur dose finale
- Liste répertoriant les actions que le professionnel de santé doit mener pour s'assurer que les patients reçoivent les conseils appropriés
- Nécessité de s'assurer que tous les patients aient complété et signé le formulaire d'accord de soin qui doit être présent dans le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé
- Formulaires de déclaration d'effets indésirables
- Informations sur la méthodologie, en accord avec l'autorité nationale compétente, pour collecter les informations sur l'utilisation de Erivedge et la conformité au Programme de pharmacovigilance de grossesse et son efficacité.

Le matériel éducationnel destiné aux patients de Erivedge doit contenir les éléments clés suivants :

- Information aux patients sur les risques tératogènes associés à Erivedge et sur le besoin d'éviter l'exposition du fœtus
- Description de la carte d'information destinée aux patients
- Nécessité d'avoir recours à une contraception adéquate et définition d'une contraception adéquate
- Spécificités nationales liées à la prescription de Erivedge et à sa dispensation
- Ne pas donner Erivedge à d'autres personnes
- Information sur les modalités d'élimination des médicaments non utilisés
- Nécessité de conserver les gélules Erivedge hors de la vue et de la portée des enfants
- Les patients ne doivent pas effectuer de don du sang durant leur traitement et pendant les 24 mois qui suivent leur dose finale
- Les patientes ne doivent pas allaiter durant leur traitement et pendant les 24 mois qui suivent leur dose finale
- Les patients doivent informer leur médecin de toute survenue d'effet indésirable
- Information destinée aux femmes en âge de procréer :
  - Description du Plan de Prévention de la Grossesse
  - Nécessité d'avoir recours aux mesures de contraception adéquates durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Test de grossesse effectué dans un délai maximum de 7 jours précédant l'initiation du traitement, puis tous les mois durant le traitement
  - Nécessité d'arrêter immédiatement Erivedge dès suspicion d'une grossesse
  - Nécessité pour les patients de rapporter immédiatement à leur médecin traitant une suspicion de grossesse
- Information destinée aux hommes
  - Nécessité d'utiliser des préservatifs (même si l'homme a eu une vasectomie) si sa partenaire est enceinte ou en âge de procréer durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Nécessité d'informer immédiatement leur médecin traitant si leur partenaire féminine est enceinte
  - Ne pas effectuer de don de sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale

La carte d'information destinée aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- Information destinée aux femmes en âge de procréer
  - Nécessité d'effectuer un test de grossesse tous les mois même si la patiente est en aménorrhée
  - Nécessité d'avoir recours aux mesures de contraception adéquates durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Ne pas allaiter durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent le traitement par Erivedge

- Information destinée aux hommes
  - Nécessité d'utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels avec une partenaire durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent le traitement par Erivedge
  - Ne pas effectuer de don de sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale
- Nécessité d'informer les patients qu'ils doivent immédiatement rapporter à leur médecin traitant toute suspicion de grossesse chez une patiente ou chez une partenaire d'un patient
  - Le professionnel de santé doit évaluer le statut de la grossesse, conseiller son patient sur le risque tératogène et doit l'adresser à un médecin spécialisé pour avis
  - Le professionnel de santé doit rapporter toute grossesse confirmée au titulaire d'AMM
- Rappeler aux patients de rapporter les gélules non utilisées à la fin du traitement (l'élimination dépendra des exigences locales)
- Rappeler aux patients de ne pas effectuer de don du sang durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale

La carte d'information destinée aux patients doit contenir les éléments clés suivants :

- Information aux patients sur les risques tératogènes associés à Erivedge et sur le besoin d'éviter l'exposition du fœtus
- Ne pas effectuer de don de sang durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale
- Information destinée aux femmes en âge de procréer :
  - Nécessité d'effectuer un test de grossesse tous les mois
  - Nécessité d'avoir recours aux mesures contraceptives adéquates
  - Nécessité de contacter immédiatement le professionnel de santé en cas de suspicion de grossesse durant le traitement ou pendant les 24 mois qui suivent le traitement
- Information destinée aux hommes :
  - Nécessité d'utiliser des préservatifs lors de rapports sexuels avec une partenaire
  - Ne pas effectuer de don de sperme durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale
  - Nécessité de contacter immédiatement le professionnel de santé si une partenaire suspecte une grossesse alors que le patient est traité par Erivedge ou dans les 2 mois qui suivent le traitement
- Rapporter les gélules non utilisées à la fin du traitement (l'élimination dépendra des exigences locales)
- Numéros de téléphone d'urgence



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Erivedge 150 mg, gélules  
vismodegib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas écraser, ouvrir ou mâcher la gélule  
Lire la notice avant utilisation  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPECIALES, SI NECESSAIRE**

Risque d'anomalies congénitales sévères  
Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement  
Vous devez suivre le Plan de Prévention de la Grossesse de Erivedge

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les gélules non utilisées doivent être rapportées à la fin du traitement

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/13/848/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

erivedge

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

<code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.>

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Erivedge 150 mg, gélules  
vismodegib

**2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF**

Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.  
Lire la notice pour plus d'informations

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Ne pas écraser, ouvrir ou mâcher la gélule  
Lire la notice avant utilisation  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPECIALES, SI NECESSAIRE**

Risque d'anomalies congénitales sévères  
Ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement  
Vous devez suivre le Plan de Prévention de la Grossesse de Erivedge

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C  
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Les gélules non utilisées doivent être rapportées à la fin du traitement

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

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

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/13/848/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**B. NOTICE**



## Notice : information du patient

### Erivedge 150 mg, gélules vismodegib

Erivedge peut provoquer des anomalies congénitales graves. Cela peut entraîner la mort du bébé avant ou peu après sa naissance. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant que vous prenez ce médicament. Vous devez respecter les recommandations de contraception décrites dans cette notice.

#### **Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?:**

1. Qu'est-ce que Erivedge et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Erivedge ?
3. Comment prendre Erivedge ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Erivedge ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Erivedge et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Qu'est-ce que Erivedge ?**

Erivedge est un médicament anticancéreux et il contient la substance active appelée vismodegib.

##### **Dans quel cas Erivedge est-il utilisé ?**

Erivedge est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de cancer de la peau appelé carcinome baso-cellulaire avancé.

Il est utilisé lorsque le cancer :

- S'est étendu à d'autres parties du corps (appelé carcinome baso-cellulaire « métastatique »)
- S'est étendu à des zones à proximité (appelé carcinome baso-cellulaire « localement avancé ») et votre médecin décide que le traitement par la chirurgie ou par la radiothérapie est inapproprié.

##### **Comment agit Erivedge ?**

Le carcinome baso-cellulaire se développe lorsque l'ADN des cellules normales de la peau s'endommage et l'organisme ne peut réparer ces altérations. Ces dommages peuvent changer le fonctionnement de certaines protéines dans ces cellules. Les cellules endommagées deviennent cancéreuses et commencent à se développer et à se diviser. Erivedge est un médicament anticancéreux qui agit en contrôlant une des protéines importantes impliquées dans le carcinome baso-cellulaire. Cela peut ralentir ou arrêter le développement des cellules cancéreuses, ou les tuer. Ainsi, votre cancer de la peau peut se réduire.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Erivedge ?

Lisez les instructions spécifiques que votre médecin vous aura données, en particulier sur les effets de Erivedge sur les enfants à naître.

Lisez avec attention et suivez les instructions qui figurent dans la brochure pour les patients et dans la carte d'information destinée aux patients que votre médecin vous aura données.

### Ne prenez jamais Erivedge :

- si vous êtes **allergique** au vismodegib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes **enceinte**, pensez l'être ou planifiez une grossesse durant le traitement ou pendant les 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament. En effet, Erivedge peut nuire à votre bébé à naître ou entraîner sa mort.
- si vous **allaitez** ou envisagez de le faire durant le traitement ou pendant les 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament. En effet, on ne sait pas si Erivedge passe dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- Si vous êtes susceptible d'être enceinte mais que vous ne pouvez pas ou ne voulez pas suivre les mesures nécessaires de prévention des grossesses telles que décrites dans le **Plan de Prévention de la Grossesse de Erivedge**.
- Si vous prenez également du millepertuis (*Hypericum perforatum*) - un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression (voir « Autres médicaments et Erivedge »).

Vous trouverez davantage d'informations sur les questions ci-dessus dans les rubriques « Grossesse, allaitement et fertilité » et « Contraception pour les Hommes et les Femmes ».

Ne prenez jamais ce médicament si l'un de ces cas s'applique à vous. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Erivedge.

### Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Erivedge si vous avez des questions sur l'information apportée dans cette rubrique :

- Vous ne devez pas donner de sang durant le traitement et au cours des 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament.
- Si vous êtes un homme, vous ne devez pas donner votre sperme à aucun moment durant votre traitement et pendant les 2 mois qui suivent votre dernière dose.
- Des réactions cutanées graves ont été rapportées associées au traitement par Erivedge. Arrêtez de prendre Erivedge et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes décrits en rubrique 4.
- Votre médecin devra vérifier régulièrement votre peau par rapport à un type de cancer appelé « carcinome épidermoïde cutané ». On ne sait pas si le carcinome épidermoïde cutané est lié au traitement par Erivedge. Ce type de lésion apparaît généralement sur une peau endommagée par le soleil, reste local et peut être guéri. Informez votre médecin si vous notez n'importe quel changement sur votre peau.
- Ne donnez jamais votre médicament à une autre personne. Vous devez rapporter les gélules non utilisées à la fin de votre traitement. Parlez-en à votre médecin ou pharmacien pour savoir où rapporter les gélules.

### Enfants et adolescents

L'utilisation de Erivedge chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée. On ne sait pas s'il est sûr ou efficace chez les personnes de ce groupe d'âge. Erivedge peut entraîner l'arrêt de la croissance des os et conduire à l'apparition précoce de la puberté (avant l'âge de 8 ans chez les filles ou de 9 ans chez les garçons). Cela peut se produire même après l'arrêt du

traitement par Erivedge. Des problèmes de croissance des os et des dents ont été observés dans des études chez les animaux avec ce médicament.

### **Autres médicaments et Erivedge**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend également les médicaments obtenus sans ordonnance, les vitamines et les médicaments à base de plantes.

Certains médicaments peuvent affecter le fonctionnement de Erivedge ou favoriser l'apparition d'effets indésirables. Erivedge peut également affecter le fonctionnement de certains autres médicaments.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- rifampicine – utilisé dans les infections bactériennes,
- carbamazépine, phénytoïne – utilisés dans l'épilepsie,
- ézétimibe et statines telles que atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine – utilisés dans le traitement du cholestérol élevé,
- bosentan, glibenclamide, repaglinide, valsartan,
- topotécan – utilisé dans certains types de cancer,
- sulfasalazine – utilisé dans certaines affections inflammatoires, et en particulier,
- millepertuis (*Hypericum perforatum*) – un médicament à base de plantes utilisé dans la dépression, puisque vous ne devez pas l'utiliser en même temps que Erivedge.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

#### Grossesse

Ne prenez jamais Erivedge si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse durant le traitement ou pendant les 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament.

Vous devez immédiatement arrêter le traitement et informer votre médecin si : vous n'avez pas vos règles, ou pensez ne pas les avoir eues, ou si vous avez des saignements inhabituels pendant vos règles, ou si vous pensez être enceinte. Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par Erivedge, vous devez arrêter le traitement et informer immédiatement votre médecin.

Erivedge peut provoquer des malformations sévères du bébé. Il peut également entraîner la mort du bébé à naître. Des instructions spécifiques (Plan de Prévention de la Grossesse de Erivedge) que votre médecin vous aura données, contiennent des informations en particulier sur les effets que peut provoquer Erivedge sur les bébés à naître.

#### Allaitement

N'allaitiez pas durant votre traitement et pendant les 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament. On ne sait pas si Erivedge peut passer dans le lait maternel et nuire à votre bébé.

#### Fertilité

Erivedge peut affecter la capacité des femmes à avoir des enfants. Certaines femmes prenant Erivedge ont arrêté d'avoir leurs règles. Si cela vous arrive, on ne sait pas si les règles peuvent réapparaître. Parlez-en à votre médecin si vous souhaitez avoir des enfants dans le futur.

### **Contraception pour les Hommes et les Femmes**

#### Pour les femmes prenant Erivedge :

Avant de démarrer le traitement, demandez à votre médecin si vous êtes susceptible de tomber enceinte. Même si vos règles se sont arrêtées, il est essentiel de demander à votre médecin s'il y a un risque que vous puissiez être enceinte.

Si vous êtes susceptible de tomber enceinte, vous devez :

- Prendre des précautions pour ne pas être enceinte pendant votre traitement par Erivedge
- Utiliser deux méthodes de contraception, une méthode hautement efficace et une méthode mécanique (veuillez lire les exemples ci-dessous)
- Continuer votre contraception pendant 24 mois après votre dernière dose de ce médicament – parce que Erivedge peut rester dans votre corps pendant 24 mois après votre dernière dose.

Méthode de contraception recommandée : Parlez à votre médecin des deux meilleures méthodes de contraception pour vous :

Utilisez une méthode hautement efficace comme :

- Une injection contraceptive à forme retard
- Un dispositif intra-utérin (« le stérilet » ou DIU)
- Une stérilisation chirurgicale.

Vous devez aussi utiliser une méthode mécanique, telle que :

- Un préservatif (avec spermicide, si possible)
- Un diaphragme (avec spermicide, si possible)

Votre médecin s'assurera qu'un test de grossesse soit réalisé :

- dans un délai maximum de 7 jours avant de démarrer le traitement – pour s'assurer que vous n'êtes pas déjà enceinte
- Tous les mois pendant le traitement.

Vous devez consulter immédiatement votre médecin, durant le traitement ou au cours des 24 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament, si :

- Vous pensez que votre contraception a échoué pour n'importe quelle raison,
- Vos règles s'arrêtent,
- Vous arrêtez votre contraception,
- Vous avez besoin de changer de contraception.

Pour les **hommes** prenant Erivedge :

Erivedge peut passer dans le sperme. Utilisez toujours un préservatif (avec spermicide, si possible), même après une vasectomie, quand vous avez des rapports sexuels avec une partenaire féminine. Faites cela pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après votre dernière dose de ce médicament.

Vous ne devez pas donner votre sperme durant votre traitement et pendant les 2 mois qui suivent votre dernière dose de ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu vraisemblable que Erivedge affecte votre capacité à conduire, à utiliser des outils ou des machines. Parlez-en à votre médecin si vous n'êtes pas sûr.

### **Erivedge contient du lactose et du sodium.**

Erivedge contient un type de sucre appelé lactose. Si vous avez été informé par votre médecin que vous êtes intolérant à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire essentiellement 'sans sodium'.

### 3. Comment prendre Erivedge ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

#### **Prise du médicament**

La dose recommandée est une gélule par jour.

- Avalez entièrement la gélule avec un verre d'eau.
- Ne pas écraser, mâcher ou ouvrir la gélule, afin d'éviter une exposition involontaire au contenu de la gélule.
- Erivedge peut être pris avec ou sans nourriture.

#### **Si vous avez pris plus de Erivedge que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de Erivedge que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin.

#### **Si vous oubliez de prendre Erivedge**

Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée, mais reprendre le traitement à la prochaine dose prévue.

#### **Si vous arrêtez de prendre Erivedge**

Ne cessez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin au préalable car cela peut rendre votre traitement moins efficace.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, Erivedge peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils n'apparaissent pas systématiquement chez tout le monde.

Erivedge peut provoquer des malformations sévères du bébé. Cela peut également entraîner la mort du bébé avant ou peu après sa naissance. Vous ne devez pas être enceinte pendant que vous prenez ce médicament. (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Erivedge » et « Grossesse, allaitement et fertilité »).

Les autres effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité et de fréquence :

**Très fréquents** (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- arrêt des règles chez les femmes en âge d'avoir des enfants,
- perte d'appétit et perte de poids,
- sensation de fatigue,
- spasmes musculaires,
- diarrhée,
- perte de cheveux (alopécie),
- éruption cutanée,
- un changement du goût ou une perte complète du goût,
- constipation,
- vomissements ou sensation que vous avez envie de vomir (nausées),
- maux d'estomac ou indigestion,
- douleurs des articulations,
- douleur (en général) ou douleur dans les bras, jambes,
- démangeaisons.

**Fréquents** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- douleur dans la poitrine, dos ou côté,
- perte d'énergie ou faiblesse (asthénie),
- perte d'eau de votre corps (déshydratation),
- douleurs des muscles, des tendons, des ligaments ou des os,
- douleur à l'estomac,
- perte de goût,
- pousse anormale des cheveux,
- chute des cils (madarose),
- modifications de vos tests sanguins, comprenant des valeurs de tests hépatiques augmentées ou des valeurs de créatine phosphokinase augmentées (une protéine présente dans le muscle principalement) .

### **Fréquence indéterminée**

- Arrêt de croissance des os (fusion prématurée des épiphyses)
- Puberté prématurée (puberté précoce)
- Atteintes hépatiques
- Réactions cutanées graves :
  - o Macules rougeâtres sur le tronc semblables à des cibles ou plaques circulaires avec fréquemment des cloques au centre, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Les réactions cutanées sont souvent précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
  - o Eruption cutanée généralisée, fièvre et ganglions lymphatiques gonflés (Syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse).
  - o Eruption cutanée généralisée rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques accompagnée de fièvre à l'initiation du traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Erivedge ?**

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.
- Rapportez toutes les gélules non utilisées à la fin de votre traitement. Ceci va prévenir le mésusage et aider à protéger l'environnement. Parlez-en à votre médecin ou pharmacien pour savoir où rapporter le médicament.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Erivedge**

- La substance active est le vismodegib. Chaque gélule contient 150 mg de vismodegib.

Les autres composants sont :

- Contenu de la gélule : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, laurilsulfate de sodium, povidone (K29/32), carboxyméthylamidon sodique (Type A), talc et stéarate de magnésium.
- Enveloppe de la gélule : oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane, gélatine.
- Encre d'impression : gomme laque et oxyde de fer noir (E172).

### **Qu'est-ce que Erivedge et contenu de l'emballage extérieur**

Les gélules ont un corps opaque de couleur rose portant la mention «150 mg» et la coiffe des gélules est grise portant la mention «VISMO» à l'encre noire de qualité alimentaire. Elles sont disponibles en flacons avec un bouchon à vis avec une fermeture sécurité enfant de 28 gélules. Chaque boîte contient un flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Dans le cadre du Plan de Prévention de la Grossesse, tous les patients vont recevoir :

- Une brochure pour les patients
- Une carte d'information destinée aux patients

Merci de se référer à ces documents pour plus d'informations.



**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION  
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le vismodegib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Sept cas d'effets indésirables cutanés sévères ont été rapportés de manière cumulative en association au vismodegib. Au moins un cas de syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET), deux cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (syndrome DRESS) et un cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont un lien de causalité avec le traitement, d'après les caractéristiques cliniques et pathologiques et la relation temporelle compatible. Bien que le nombre de cas identifiés soit limité, les effets indésirables sont graves et l'association au vismodegib est plausible. Par conséquent, le PRAC recommande que les informations sur le produit soient mises à jour en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au vismodegib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le vismodegib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.