

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

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).

Lyserød, 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 basalellecancer
- lokalt fremskredent basalellecancer, 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 studier 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 ≥ 65 år (se pkt. 5.2). Ud af i alt 138 patienter i de fire kliniske studier med Erivedge ved fremskredent basalelcellekarcinom var ca. 40% af patienterne ≥ 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 (se pkt. 5.2):

- 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

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 (se pkt. 4.3).

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 vasktomi, 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 pædiatriske patienter der har indtaget Erivedge, er der rapporteret præmatur lukning af epifyse og for tidlig indtræden af pubertet. Disse hændelser 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. Fund af præmatur lukning af epifyse 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 plasmakonzentration og nedsat effekt af vismodegib ikke kan udelukkes (se også pkt. 4.5).

Svære kutane bivirkninger

Der er rapporteret tilfælde af svære kutane bivirkninger efter markedsføring af lægemidlet, herunder tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose, som kan være livstruende (se pkt. 4.8). Hvis patienten får nogle af disse bivirkninger ved behandling med vismodegib, må behandling med vismodegib hos denne patient ikke genoptages på noget tidspunkt.

Hjælpstoffer

Erivedge-kapsler indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "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 vismodegib 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 vismodegib 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 AUC₀₋₂₄ 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 vaskotomi, 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,
- Vaskotomi,
- 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).

Fertilitet

Fertiliteten 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 studier 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 studier med 138 patienter behandlet for fremskredent basalcellekarcinom, som inkluderer både metastatisk basalcellekarcinom og lokalt fremskredent basalcellekarcinom. Patienterne i de fire åbne fase 1- og 2-studier blev behandlet med mindst én dosis Erivedge i monoterapi med doser ≥ 150 mg. Doser > 150 mg har ikke medført højere plasma-koncentrationer i kliniske studier, 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 basalcellekarcinom. Patienterne blev behandlet med 150 mg. Generelt var den observerede sikkerhedsprofil, som angivet nedenfor, ensartet for patienter med metastatisk basalcellekarcinom og lokalt fremskredent basalcellekarcinom, samt på tværs af studier.

Tabel 1 Bivirkninger hos patienter behandlet med Erivedge

MedDRA-systemorganklasser	Meget almindelige	Almindelige	Hyppighed ikke kendt
Det endokrine system			For tidlig indtræden af pubertet****
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Dehydrering	
Nervesystemet	Dysgeusi Ageusi	Hypogeusi	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Diarré Obstipation Opkastning Dyspepsi	Smerter i øvre abdomen Abdominalsmerter	
Lever og galdeveje		Forhøjede leverenzymen**	Lægemiddel-induceret leverskade*****
Hud og subkutane væv	Alopeci Pruritus Udslæt	Madarose Abnorm hårvækst	Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose *****
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelspasmer Artralgi Ekstremitetssmerter	Rygsmerte Muskuloskeletale brystsmerte Myalgi Flankesmerter Muskuloskeletale smerte Forhøjet blod kreatinin fosfokinase***	Præmatur lukning af epifyse****
Det reproduktive system og mammae	Amenoré*		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	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 basalecellecarcinom 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 efter markedsføring af lægemidlet (se pkt. 4.4)

*****Tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade er rapporteret hos patienter efter markedsføring af lægemidlet.

*****Tilfælde af svære kutane bivirkninger (inklusive Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akut generaliseret eksantematøs pustulose) er rapporteret hos patienter efter markedsføring af lægemidlet.

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: L01XJ01.

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%)
Fuldstændigt 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-evaluérbar 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.

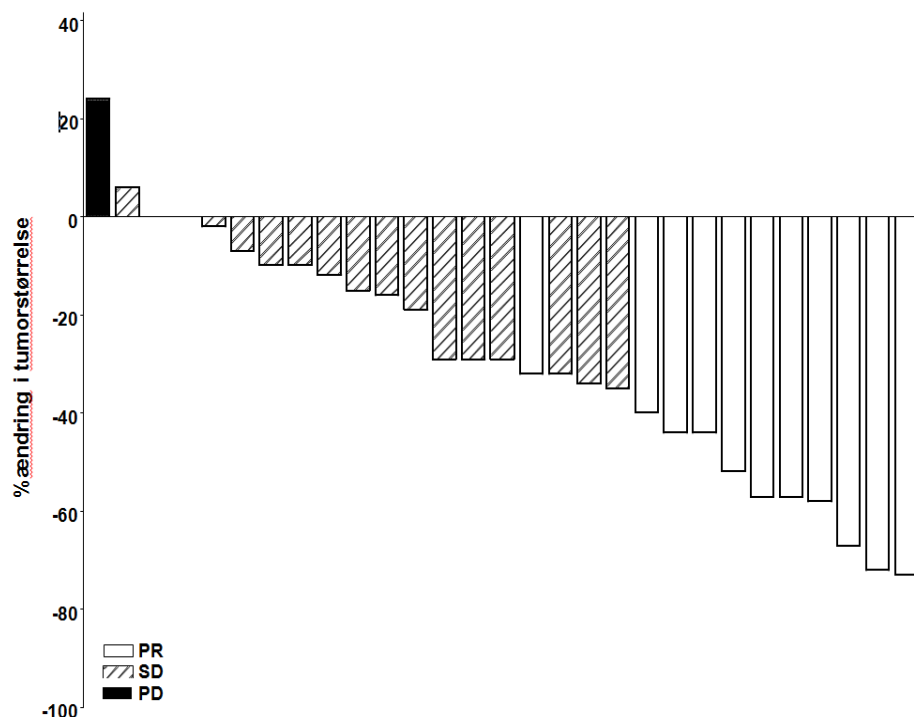
‡ Progression i lokalt fremskredent basalcellekarcinom-kohorten defineres som, at et eller flere af følgende kriterier var opfyldt: (1) $\geq 20\%$ stigning i summen af den længste dimension (SLD) fra nadir i target-læsioner (ved radiografi eller udvendigt synlig dimension), (2) Ny persisterende ulceration 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

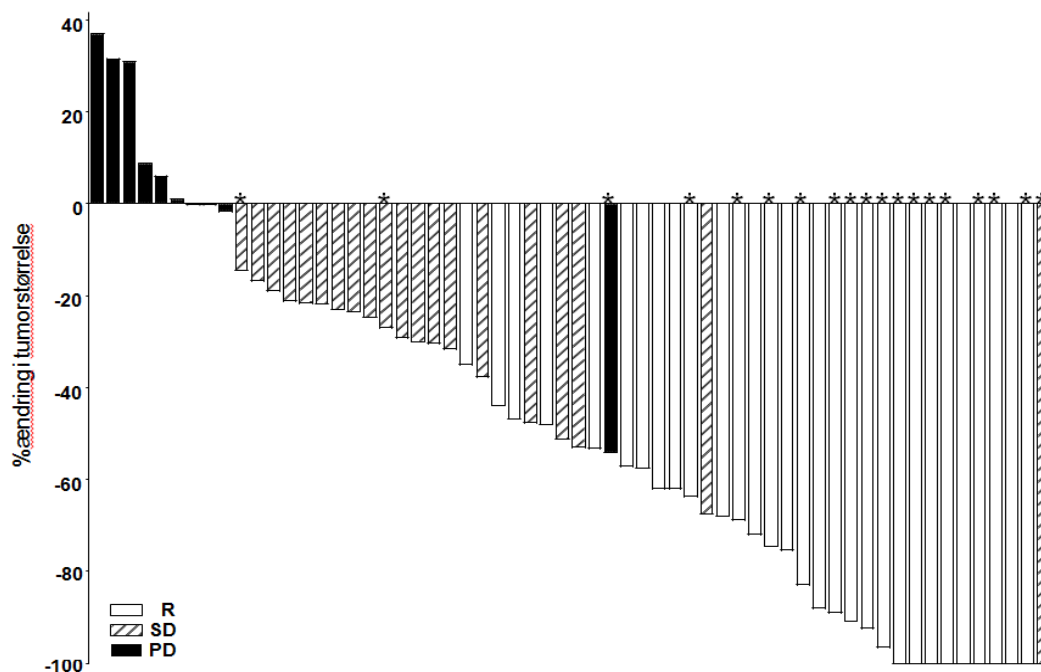
SHH4476g-studiet. Metastatisk basalellekarcinom-kohorte



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 basalellekarcinom-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 alfa₁-glykoprotein (AAG). *In vitro*-binding til AAG er mættet ved

klinisk relevante koncentrationer. *Ex vivo*-plasma-proteinbinding 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 metabolisme 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 (≥ 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 svært (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(0-24 timer). Der blev ikke identificeret maligne tumorer hos disse undersøgte arter. Der er ikke rapporteret benigne tumorer i hårsække i kliniske studier 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_{0-24t} 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 ≥ 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_{0-24t} 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 toksicitetsstudie med vismodegib. Denne ændring var ikke reverteret ved afslutningen af en 8 ugers restitutionperiode.

Teratogenicitet

I et embryo-føtal udviklingsstudie, hvor drægtige rotter fik vismodegib dagligt under organogenesen, 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 epifyseskeive, 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. Beholderens låg er lavet af polypropylen. Låget er beklædt med voksbehandlet træpap, som er foret med aluminiumfolie. Hver pakning indeholder én beholder.

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: 1. juli 2021

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 PSUR'er 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 Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

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

Huskekort til sundhedspersoner

Uddannelsesmateriale til patienter f.eks. patientvejledning

Retningslinje for patientvejledning

Huskekort til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedpunkter:

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

Retningslinje for patientvejledning

- Retningslinjer for patientvejledning kan bruges som vejledning for læger til at informere og uddanne patienten om de teratogene risici ved Erivedge

Erivedge uddannelsesmateriale f.eks. patientvejledning 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
- 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 lægemiddel
- 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 vasktommeret) 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

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

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 hårde 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

Receptpligtigt 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 hårde 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****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

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.

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.

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 som 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, 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.
- Der er set alvorlige hudreaktioner ved behandling med Erivedge. Hvis du oplever nogle af symptomerne beskrevet i afsnit 4, skal du straks stoppe med at tage Erivedge og kontakte lægen.
- 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 og føre til for tidlig indtræden af pubertet (før 8 år hos piger eller 9 år hos drenge). 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

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. at det er stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Erivedge

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

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

Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge eller apotekspersonale.

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
- For tidlig indtræden af pubertet
- Leverskade
- Alvorlige hudreaktioner:
 - rødlige målskivelignende pletter eller runde områder ofte med centrale blærer på overkroppen, skællende hud, sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne. Hudreaktionerne kommer ofte efter forudgående feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse)
 - udbredt udslæt, feber og hævede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddel-overfølsomhedssyndrom)
 - rødt, skællende udbredt udslæt med buler på huden og blærer ledsaget af feber i starten af behandlingen (akut generaliseret eksantematøs pustulose)

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 tillukket 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 for 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, natriumlaurilsulfat, povidon (K29/32), natriumstivelsesglycolat (type A), talkum og magnesiumstearat (se afsnit 2 "Erivedge indeholder lactose og natrium")
 - Kapselskal: jernoxid, rød (E172), jernoxid, sort (E172), titandioxid og 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

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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 Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) 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 en patientvejledning.

For yderligere oplysninger henvises til dette dokument.