

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erivedge 150 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg vismodegib.

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 71,5 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Roze ondoorzichtige onderste capsulehelft met de aanduiding '150 mg' en een grijze opake bovenste capsulehelft met de aanduiding 'VISMO' in zwarte inkt. Het formaat van de capsule is 'Size 1' (afmetingen 19,0 x 6,6 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erivedge is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met:

- symptomatisch gemetastaseerd basaalcelcarcinoom;
- lokaal uitgebreid basaalcelcarcinoom dat ongeschikt is voor chirurgie of radiotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Erivedge dient alleen te worden voorgeschreven door of onder toezicht van een medisch specialist met ervaring in de behandeling van de toegelaten indicatie.

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één capsule van 150 mg.

Vergeten doses

Als een dosis wordt vergeten, dienen patiënten de instructie te krijgen om de vergeten dosis niet in te nemen, maar door te gaan met de volgende geplande dosis.

Duur van de behandeling

In klinische studies werd behandeling met Erivedge voortgezet tot progressie van de ziekte of tot onacceptabele toxiciteit. Onderbreking van de behandeling was toegestaan voor maximaal 4 weken, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid.

De baat van een voortgezette behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd, waarbij de optimale duur van de behandeling varieert voor elke individuele patiënt.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van ≥ 65 jaar oud (zie rubriek 5.2). Op een totaal aantal van 138 patiënten in 4 klinische studies naar Erivedge bij uitgebreid basaalcelcarcinoom was ongeveer 40% van de patiënten ≥ 65 jaar oud en werden over het geheel genomen geen verschillen in veiligheid en werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

Patiënten met verminderde nier- en leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Erivedge zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde nier- en leverfunctie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen specifieke doseringsaanbevelingen voor deze patiëntenpopulaties beschikbaar. Patiënten met ernstige verminderde nierfunctie of matige tot ernstige verminderde leverfunctie dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Erivedge bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Om veiligheidsredenen (zie rubriek 4.4 en 5.3) mag Erivedge niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Erivedge is bedoeld voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel (zie rubriek 5.2). De capsules mogen niet worden geopend om onbedoelde blootstelling van patiënten en zorgverleners te voorkomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en zich niet houden aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdige toediening van Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen

Erivedge kan embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.6). Van Hedgehog-sigtaalrouteremmers (zie rubriek 5.1) zoals vismodegib is bij meerdere diersoorten aangetoond dat ze embryotoxisch en/of teratogeen zijn en ernstige misvormingen kunnen veroorzaken, waaronder craniofaciale anomalieën en afwijkingen van de middellijn en de ledematen (zie rubriek 5.3). Erivedge mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Criteria voor een vrouw die zwanger kan worden

Een vrouw die zwanger kan worden wordt bij het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma omschreven als:

- een geslachtsrijpe vrouw die
 - op enig moment gedurende de afgelopen 12 opeenvolgende maanden gemenstrueerd heeft,
 - geen hysterectomie of bilaterale oöforectomie heeft ondergaan, of die geen medisch bevestigd permanent prematuur ovariumfalen heeft,
 - geen XY-genotype, Turner-syndroom of agenesie van de uterus heeft,
 - amenorroïsch is geworden na een behandeling voor kanker, waaronder behandeling met Erivedge.

Begeleiding

Voor een vrouw die zwanger kan worden:

Erivedge is gecontra-indiceerd bij een vrouw die zwanger kan worden en zich niet houdt aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma. Een vrouw die zwanger kan worden moet begrijpen dat:

- Erivedge een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind,
- zij geen Erivedge mag gebruiken als zij zwanger is of van plan is om zwanger te worden,
- zij een negatieve zwangerschapstest moet hebben, uitgevoerd door een zorgverlener binnen 7 dagen voor de start van haar Erivedge-behandeling,
- zij tijdens de behandeling maandelijks een negatieve zwangerschapstest moet hebben, ook als zij amenorroïsch is geworden,
- zij niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na haar laatste dosis,
- zij zich aan effectieve anticonceptie-maatregelen moet kunnen houden,
- zij gebruik moet maken van 2 methoden van aanbevolen anticonceptie (zie de rubriek 'Anticonceptie' hieronder en rubriek 4.6) terwijl zij Erivedge gebruikt, tenzij zij zich verplicht om geen geslachtsgemeenschap te hebben (onthouding),
- zij haar zorgverlener moet inlichten als zich tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na haar laatste dosis het volgende voordoet:
 - als zij zwanger wordt of om welke reden dan ook denkt dat zij mogelijk zwanger is,
 - als haar verwachte menstruatie uitblijft,
 - als zij stopt met het gebruik van anticonceptie, tenzij zij zich committeert om geen geslachtsgemeenschap te hebben (onthouding),
 - als zij de anticonceptie moet veranderen tijdens de behandeling,
- zij geen borstvoeding mag geven tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis.

Voor mannen

Vismodegib komt terecht in sperma. Om mogelijke foetale blootstelling tijdens zwangerschap te vermijden moet een mannelijke patiënt begrijpen dat:

- Erivedge een teratogeen risico vormt voor het ongeboren kind als hij onbeschermd seksuele activiteit heeft met een zwangere vrouw,
- hij altijd de aanbevolen anticonceptie moet gebruiken (zie de rubriek 'Anticonceptie' hieronder en rubriek 4.6),
- hij zijn zorgverlener moet inlichten als zijn vrouwelijke partner zwanger wordt terwijl hij Erivedge gebruikt of gedurende de 2 maanden na zijn laatste dosis.

Voor zorgverleners

Zorgverleners moeten de patiënten zodanig voorlichten dat deze alle voorwaarden van het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma begrijpen en accepteren.

Anticonceptie

Een vrouw die zwanger kan worden

Vrouwelijke patiënten moeten gebruikmaken van twee aanbevolen methoden van anticonceptie, waaronder één zeer effectieve methode en een barrièremethode. Dit geldt tijdens Erivedge-behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Mannen

Mannelijke patiënten moeten, ook na vasectomie, altijd gebruikmaken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner. Dit geldt tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.6).

Zwangerschapstest

- Bij een vrouw die zwanger kan worden dient onder medisch toezicht een zwangerschapstest te worden uitgevoerd, door een zorgverlener, binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling en maandelijks tijdens de behandeling. Zwangerschapstesten dienen een minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml te hebben (afhankelijk van wat lokaal beschikbaar is). Patiënten die amenorroïsch worden tijdens de behandeling met Erivedge moeten toch de maandelijks zwangerschapstesten voortzetten tijdens de behandeling.

Voorschrijf- en afleverbeperkingen voor een vrouw die zwanger kan worden

Als Erivedge voor het eerst wordt voorgeschreven en afgeleverd, moet dit binnen 7 dagen na een negatieve zwangerschapstest gebeuren. Recepten van Erivedge moeten beperkt worden tot een behandelingsduur van 28 dagen en voor het voortzetten van de behandeling is een nieuw recept noodzakelijk.

Voorlichtingsmateriaal

Om zorgverleners en patiënten te helpen embryonale en foetale blootstelling aan Erivedge te vermijden, zal de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorlichtingsmaterialen verstrekken (Erivedge Zwangerschapspreventie-programma) om de mogelijke risico's bij het gebruik van Erivedge te benadrukken.

Effecten op de postnatale ontwikkeling

Bij dieren is aangetoond dat vismodegib ernstige onomkeerbare veranderingen veroorzaakt in groeiende tanden (degeneratie/necrose van odontoblasten, vorming van met vloeistof gevulde cysten in de tandpulpa, ossificatie van het wortelkanaal, en hemorragie) en in de sluiting van de epifyse groeischijf. Deze bevindingen wijzen op een mogelijk risico op verkorte lichaamsbouw en tandmisvormingen voor zuigelingen en kinderen (zie rubriek 5.3).

Bloeddonatie

Patiënten mogen geen bloed doneren tijdens gebruik van Erivedge en gedurende 24 maanden na de laatste dosis.

Sperma-donatie

Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren tijdens gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

Interacties

Gelijktijdige behandeling met sterke CYP-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine of fenytoïne) moet worden vermeden, omdat een risico op verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van vismodegib niet kan worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.5).

Plaveiselcelcarcinoom van de huid ('Cutaneous Squamous Cell Carcinoma', cuSCC)

Patiënten met uitgebreid BCC hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van cuSCC. Er zijn gevallen gemeld van cuSCC bij patiënten met uitgebreid BCC die behandeld werden met Erivedge. Er is niet vastgesteld of cuSCC gerelateerd is aan de behandeling met Erivedge. Daarom dienen alle patiënten routinematig gecontroleerd te worden tijdens gebruik van Erivedge en moet cuSCC worden behandeld volgens de standaardwerkwijze.

Extra voorzorgsmaatregelen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om dit geneesmiddel nooit aan een andere persoon te geven. Alle capsules die aan het einde van de behandeling niet gebruikt zijn moeten onmiddellijk worden afgevoerd door de patiënt in overeenstemming met de lokale voorschriften (indien van toepassing, bijvoorbeeld door de capsules terug te brengen naar de apotheker of arts).

Hulpstoffen

Erivedge-capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, primaire hypolactasie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen is wezenlijk natriumvrij.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen op vismodegib

Geneesmiddelen die de pH van het bovenste gedeelte van het maag-darmkanaal veranderen (bijv. protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten en antacida) kunnen de oplosbaarheid van vismodegib veranderen en de biologische beschikbaarheid hiervan verlagen. Er is echter geen formele klinische studie uitgevoerd om het effect van maag-pH-veranderende middelen op de systemische blootstelling van vismodegib te onderzoeken. Door bij gelijktijdige toediening van dergelijke middelen de dosis vismodegib te verhogen, zal het verlies aan blootstelling waarschijnlijk niet worden gecompenseerd. Wanneer vismodegib tegelijk met een protonpompremmer, H₂-receptorantagonist of antacidum wordt toegediend, kan de systemische blootstelling aan vismodegib verlaagd zijn. Het effect hiervan op de werkzaamheid van vismodegib is onbekend. Voor patiënten met achloorhydrie zou hetzelfde potentiële effect gelden.

In vitro-studies geven aan dat vismodegib een substraat is van het efflux-transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp) en de enzymen CYP2C9 en CYP3A4 die geneesmiddelen metaboliseren. Wanneer vismodegib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-gp remmen (bijv. claritromycine, erytromycine, azitromycine, verapamil, ciclosporine), CYP2C9 remmen (amiodaron, fluconazol of miconazol) of CYP3A4 remmen (boceprevir, claritromycine, conivaptan, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine of voriconazol), kan de systemische blootstelling aan vismodegib en de incidentie van bijwerkingen van vismodegib verhoogd zijn. Wanneer vismodegib wordt toegediend met CYP-inductoren (rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, Sint-Janskruid) kan blootstelling aan vismodegib verlaagd zijn (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Effecten van vismodegib op gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Anticonceptieve steroïden

Resultaten van een geneesmiddeleninteractiestudie bij kankerpatiënten lieten zien dat de systemische blootstelling aan ethinylestradiol en norethindron niet wordt veranderd bij gelijktijdige toediening met vismodegib. Het kan echter niet worden uitgesloten, aangezien de interactiestudie slechts 7 dagen duurde, dat vismodegib bij een langere behandeling een inductor is van enzymen die anticonceptieve steroïden metaboliseren. Inductie kan leiden tot verlagingen van de systemische blootstelling van de anticonceptieve steroïden en daarmee tot een verminderde werkzaamheid van de anticonceptie.

Effecten op specifieke enzymen en transporteiwitten

In vitro-studies duiden erop dat vismodegib mogelijk kan werken als remmer van het 'Breast Cancer Resistance Protein' (BCRP). *In vivo*-interactiegegevens zijn niet beschikbaar. Het kan niet worden uitgesloten dat vismodegib kan leiden tot verhoogde blootstelling aan geneesmiddelen die door dit eiwit getransporteerd worden, zoals rosuvastatine, topotecan en sulfasalazine. Gelijktijdige toediening moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid en een aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn.

CYP2C8 was *in vitro* de meest gevoelige CYP-isovorm voor remming van vismodegib. Echter, resultaten van een geneesmiddeleninteractiestudie bij kankerpatiënten lieten zien dat de systemische blootstelling aan rosiglitazon (een CYP2C8-substraat) niet wordt veranderd wanneer dit middel gelijktijdig wordt toegediend met vismodegib. Daarmee kan *in vivo*-remming van CYP-enzymen door vismodegib worden uitgesloten.

4.6 Zwangerschap, vruchtbaarheid en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vanwege het risico op embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen, veroorzaakt door vismodegib, mogen vrouwen die Erivedge gebruiken niet zwanger zijn of zwanger worden tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Erivedge is gecontra-indiceerd bij een vrouw die zwanger kan worden en zich niet houdt aan het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma.

In geval van zwangerschap of uitblijven van de menstruatie

Als de patiënte zwanger wordt, een menstruatie overslaat of om welke reden dan ook vermoedt dat zij mogelijk zwanger is, moet zij onmiddellijk haar behandelend arts waarschuwen.

Aanhoudend uitblijven van de menstruatie tijdens behandeling met Erivedge moet worden gezien als een indicatie voor zwangerschap totdat medische evaluatie en bevestiging heeft plaatsgevonden.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Een vrouw die zwanger kan worden moet zich kunnen houden aan effectieve anticonceptie maatregelen. Zij moet tijdens Erivedge behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis gebruikmaken van twee methoden van aanbevolen anticonceptie, waaronder één zeer effectieve methode en een barrièremethode. Een vrouw die zwanger kan worden en wier menstruatieperiodes onregelmatig of gestopt zijn, moet al het advies betreffende anticonceptie volgen.

Mannen

Vismodegib komt terecht in sperma. Om mogelijke foetale blootstelling tijdens zwangerschap te vermijden, moeten mannelijke patiënten, ook na vasectomie, altijd gebruikmaken van een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner. Dit geldt tijdens het gebruik van Erivedge en gedurende 2 maanden na de laatste dosis.

Hieronder volgen aanbevelingen van zeer effectieve anticonceptiemethoden:

- hormonale depotinjectie,
- tubaire sterilisatie,
- vasectomie,
- spiraaltje.

Hieronder volgen aanbevelingen van barrière-anticonceptiemethoden:

- elk mannencondoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar),
- pessarium (met zaaddodend middel, indien beschikbaar).

Zwangerschap

Erivedge kan embryo-foetale sterfte of ernstige geboortefwijkingen veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.4). Van Hedgehog-signaalrouteremmers (zie rubriek 5.1) zoals vismodegib is bij meerdere diersoorten aangetoond dat ze embryotoxisch en/of teratogeen zijn en ernstige misvormingen kunnen veroorzaken, waaronder craniofaciale anomalieën en afwijkingen van de middellijn en de ledematen (zie rubriek 5.3). Bij een zwangerschap van een vrouw die met Erivedge behandeld wordt, moet de behandeling onmiddellijk gestaakt worden.

Borstvoeding

De mate waarin vismodegib in de moedermelk wordt uitgescheiden, is niet bekend. Vanwege de mogelijke veroorzaking van ernstige ontwikkelingsafwijkingen mogen vrouwen geen borstvoeding geven terwijl ze Erivedge gebruiken en gedurende 24 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 4.3 en 5.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om te beoordelen of Erivedge de vruchtbaarheid mogelijk aantast. Gegevens uit studies bij ratten en honden wijzen er echter op dat de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid onomkeerbaar kan worden aangetast door behandeling met Erivedge (zie

rubriek 5.3). Daarnaast is in klinische onderzoeken amenorroe waargenomen bij vrouwen die zwanger konden worden (zie rubriek 4.8). Met vrouwen die zwanger kunnen worden dienen, voordat de behandeling met Erivedge wordt gestart, strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid te worden besproken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Erivedge heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die bij $\geq 30\%$ van de patiënten optraden waren spierspasmen (74,6%), alopecia (65,2%), dysgeusie (57,2%), gewichtsafname (48,6%), vermoeidheid (44,9%) en misselijkheid (34,8%).

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden in de onderstaande tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie.

Frequenties zijn gedefinieerd als:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De veiligheid van Erivedge is beoordeeld in klinische studies met 138 patiënten die werden behandeld voor uitgebreid basaalcelcarcinoom, wat zowel gemetastaseerd BCC als lokaal uitgebreid BCC omvat. In vier klinische open-label fase- 1- en 2-studies werden patiënten behandeld met ten minste één dosis Erivedge als monotherapie in doses van ≥ 150 mg. Doses > 150 mg resulteerden in klinische onderzoeken niet in hogere plasmaconcentraties en patiënten met doses > 150 mg zijn in de analyse opgenomen. Over het algemeen was het waargenomen veiligheidsprofiel consistent bij zowel patiënten met gemetastaseerd BCC als patiënten met lokaal uitgebreid BCC, zoals hieronder beschreven.

Tabel 1 Bijwerkingen die in klinische studies optraden bij met Erivedge behandelde patiënten

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak
Onderzoeken		Verhoogde hepatische enzymen**
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Uitdroging Hyponatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie Ageusie	Hypogeusie
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid Diarree Obstipatie Braken	Dyspepsie Pijn in de bovenbuik Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecia Pruritus	Huiduitslag Madarose Abnormale haargroei
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Artralgie Pijn in de ledematen Rugpijn Musculoskeletale pijn in de borstkas Myalgie Pijn in de zij Musculoskeletale pijn
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Amenorroe*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Gewichtsafname Vermoeidheid	Pijn Asthenie

Alle rapportage is gebaseerd op bijwerkingen van alle gradaties aan de hand van de National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0, tenzij anders aangegeven.
 *Onder de 138 patiënten met uitgebreid BCC waren 10 vrouwen die zwanger konden worden. Onder deze vrouwen werd amenorroe waargenomen bij 3 patiënten (30%).
 MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
 **Omvat voorkeurstermen: verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde alkalische fosfatase, verhoogde leverenzymen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Erivedge is toegediend in doses die 3,6 maal hoger waren dan de aanbevolen dagelijkse dosis van 150 mg. Er werd geen verhoging in plasmawaarden van vismodegib of toxiciteit waargenomen tijdens deze klinische studies.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-neoplastische middelen, overige anti-neoplastische middelen.
ATC-code: L01XX43.

Werkingsmechanisme

Vismodegib is een oraal beschikbare klein-moleculaire remmer van de Hedgehog-signaalroute. Hedgehog 'pathway signalling' via het 'Smoothed' transmembraan-eiwit (SMO) leidt tot de activatie en nucleaire lokalisatie van 'Glioma-Associated Oncogene' (GLI)-transcriptiefactoren en inductie van Hedgehog-doelgenen. Veel van deze genen zijn betrokken bij proliferatie, overleving en differentiatie. Vismodegib bindt aan en remt het SMO-eiwit, waardoor de Hedgehog-sigtaaltransductie wordt geblokkeerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De kernstudie ERIVANCE BCC (SHH4476g) was een internationale, eenarmige, multicenterstudie met 2 cohorten. Gemetastaseerd BCC werd gedefinieerd als BCC dat zich van de huid had verspreid naar andere delen van het lichaam, waaronder de lymfeklieren, longen, botten en/of inwendige organen. Patiënten met lokaal uitgebreid BCC hadden cutane laesies die ongeschikt waren voor chirurgie (inoperabel, meermaals terugkerend, waarbij curatieve resectie onwaarschijnlijk werd geacht of bij wie chirurgie zou resulteren in aanzienlijke misvorming of morbiditeit) en bij wie radiotherapie had gefaald of gecontra-indiceerd of ongeschikt was. Voorafgaand aan insluiting in de studie werd de diagnose BCC via histologisch onderzoek bevestigd. Patiënten met het syndroom van Gorlin die ten minste één uitgebreide BCC-laesie hadden en aan de inclusiecriteria voldeden, kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie. Patiënten werden behandeld met een dagelijkse orale dosis Erivedge van 150 mg.

De mediane leeftijd van de qua werkzaamheid evalueerbare populatie was 62 jaar (46% was ten minste 65 jaar oud). Hiervan was 61% mannelijk en 100% blank. Van het gemetastaseerd BCC-cohort had 97% van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (97%), radiotherapie (58%) en systemische therapieën (30%). Van het lokaal uitgebreid BCC-cohort (n = 63) had 94% van de patiënten eerdere therapie gehad, waaronder chirurgie (89%), radiotherapie (27%) en systemische/topische therapieën (11%). De mediane duur van de behandeling was 12,9 maanden (variërend van 0,7 tot 36,6 maanden).

Het primaire eindpunt was het objectieve responspercentage (ORR) volgens een onafhankelijke beoordelingsfaciliteit (IRF) zoals samengevat in tabel 2. Objectieve respons werd gedefinieerd als een complete of partiële respons vastgesteld bij twee opeenvolgende beoordelingen met daartussen ten minste 4 weken. Bij het gemetastaseerd BCC-cohort werd de tumorrespons beoordeeld volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) versie 1.0. Bij het lokaal uitgebreid BCC-cohort werd de tumorrespons beoordeeld op basis van visuele beoordeling van externe tumor en ulceratie, tumorbeeldvorming (indien van toepassing), en tumorbiopsie. Een patiënt werd in het lokaal uitgebreid BCC-cohort als responder beschouwd als ten minste aan één van de volgende criteria werd voldaan en bij de patiënt geen sprake was van progressie: (1) $\geq 30\%$ afname in laesiegrootte [som van de langste diameter (SLD)], vanaf baseline in doellaesies via radiografie; (2) $\geq 30\%$ afname in SLD vanaf baseline in extern zichtbare afmeting van doellaesies; (3) complete verdwijning van ulceratie in alle doellaesies. De belangrijkste gegevens zijn samengevat in tabel 2.

Tabel 2 SHH4476g Erivedge werkzaamheidsresultaten (21 maanden follow-up na laatste in de studie opgenomen patiënt): patiënten evalueerbaar voor de werkzaamheid^{*,†}

	Beoordeeld door IRF:		Beoordeeld door onderzoeker:	
	gemetastaseerd BCC (n = 33)	lokaal uitgebreid BCC** (n = 63)	gemetastaseerd BCC (n = 33)	lokaal uitgebreid BCC** (n = 63)
Responders	11 (33,3%)	30 (47,6%)	16 (48,5%)	38 (60,3%)
95% BI voor algehele respons	(19,2%, 51,8%)	(30,5%, 56,0%)	(30,8%, 66,2%)	(47,2%, 71,7%)
Complete respons	0	14 (22,2%)	0	20 (31,7%)
Partiële respons	11 (33,3%)	16 (25,4%)	16 (48,5%)	18 (28,6%)
Stabiele ziekte	20	22	14	15
Progressieve ziekte ‡	1	8	2	6
Mediane duur van de respons (in maanden)	7,6	9,5	14,7	20,3 [#]
(95% BI)	(5,5, 9,4)	(7,4, 21,4)	(5,5, NE)	(7,4, NE)
Mediane progressievrije overleving (in maanden)	9,5	9,5	9,3	12,9
(95% BI)	(7,4, 11,1)	(7,4, 14,8)	(7,4, 16,6)	(10,2, NE)
Mediane OS, (in maanden)			30,9 [#]	NE
(95% BI)			(18,1, NE) [#]	(NE, NE)
1-jaar overleving			78,0%	93,1%
(95% BI)			(63,6, 92,4)	(86,6, 99,6)

NE = not estimable = niet in te schatten

* De voor de werkzaamheid evalueerbare patiëntenpopulatie is gedefinieerd als: alle ingesloten patiënten die een bepaalde hoeveelheid Erivedge hebben gekregen en voor wie de interpretatie door de onafhankelijke patholoog van gearcheeerd weefsel of baseline-biopt overeenkwam met BCC.

† Niet-evalueerbare/ontbrekende gegevens omvatten die van 1 gemetastaseerd BCC- en 4 lokaal uitgebreid BCC-patiënten.

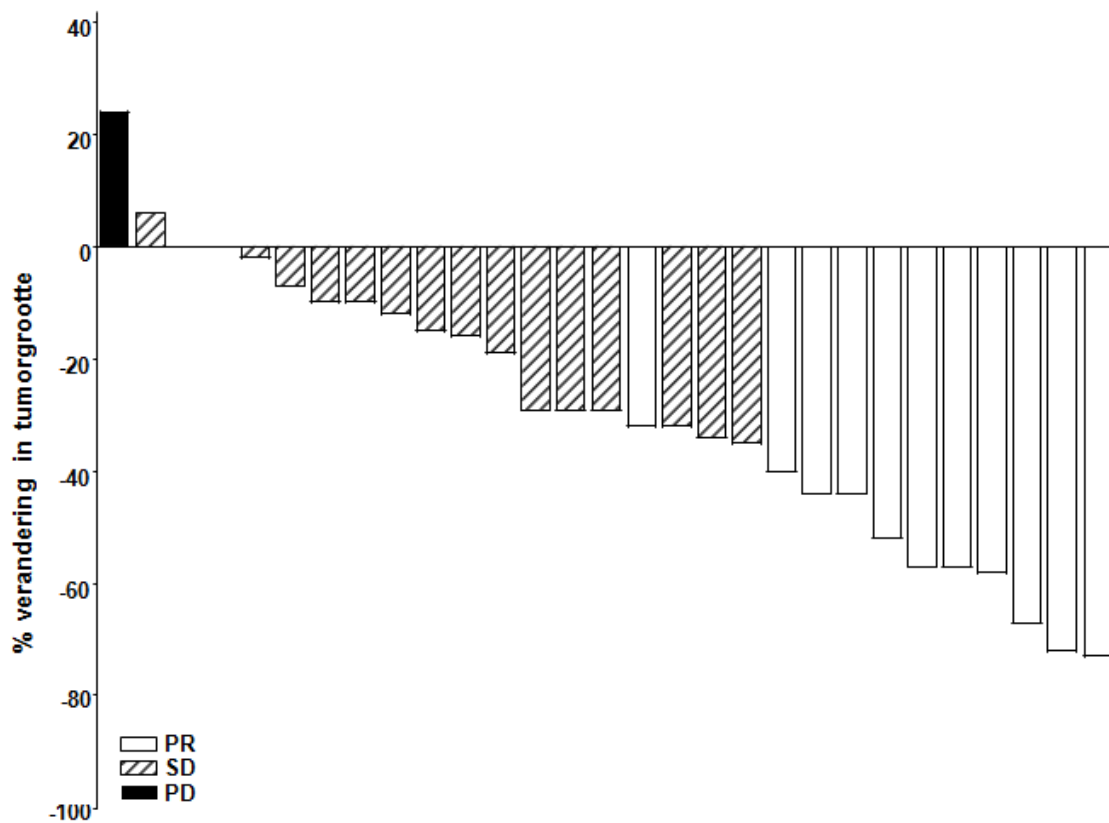
‡ Progressie in lokaal uitgebreid BCC-cohort is gedefinieerd als het voldoen aan één of meer van de volgende criteria: (1) $\geq 20\%$ toename in de som van de langste afmetingen (SLD) vanaf de laagst gemeten waarde bij doellaesies (via radiografie of extern zichtbare afmeting), (2) Nieuwe ulceratie van doellaesies die gedurende ten minste 2 weken aanhoudt zonder aanwijzingen van genezing, (3) Nieuwe laesies die zijn vastgesteld via radiografie of lichamenlijk onderzoek, (4) Progressie van niet-doellaesies op basis van RECIST.

[#]Schatting na 27 maanden follow-up na laatste in de studie opgenomen patiënt.

**54% van de lokaal uitgebreid BCC-patiënten had geen histopathologisch bewijs van BCC bij 24 weken.

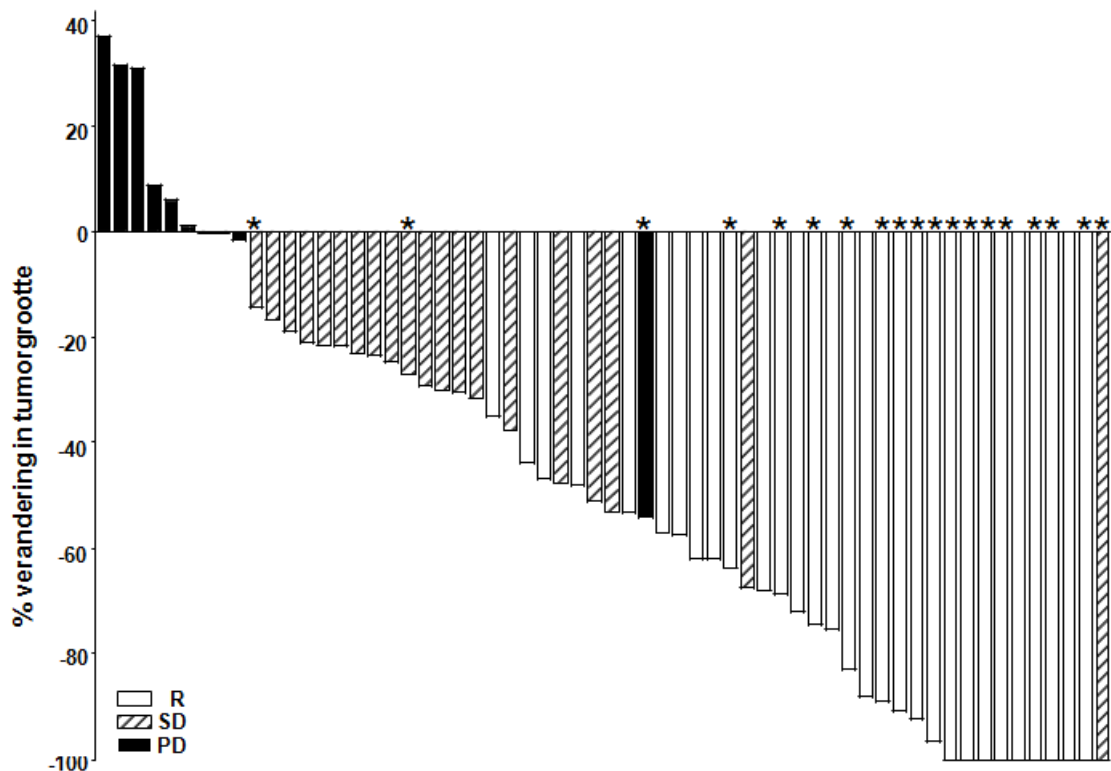
Zoals in de watervalgrafieken in afbeelding 1 en 2 is weergegeven, met maximale afname van de grootte van de doellaesie(s) per patiënt, was bij de meerderheid van de patiënten in beide cohorten sprake van verkleining van de tumor volgens de IRF.

Afbeelding 1 SHH4476g Cohort met gemetastaseerd BCC



NB: Tumorgrootte is gebaseerd op de som van de langste afmetingen van de doellaesies. PD = 'progressive disease' = progressieve ziekte, SD = 'stable disease' = stabiele ziekte, PR = 'partial response' = partiële respons. Drie patiënten hadden een beste procentuele verandering in tumorgrootte van 0; deze zijn in de afbeelding weergegeven met minimale positieve balken. Vier patiënten werden niet in de afbeelding opgenomen: 3 patiënten met stabiele ziekte werden alleen beoordeeld op niet-doellaesies en 1 patiënt was niet-evalueerbaar.

Afbeelding 2 SHH4476g Cohort met lokaal uitgebreid BCC



NB: Tumorgrootte is gebaseerd op som van langste afmetingen van doellaesies. PD = 'progressive disease' = progressieve ziekte, SD = 'stable disease' = stabiele ziekte, R = 'response' = response, * = complete verdwijning van ulceratie(s). Responsbeoordeling was gebaseerd op een samengesteld eindpunt zoals hierboven gedefinieerd. Bij vier patiënten waren geen laesiemetingen beschikbaar en deze werden niet opgenomen in de grafiek.

Tijd tot maximale verkleining van de tumor

Bij patiënten die een verkleining van de tumor bereikten was de mediane tijd tot maximale tumorverkleining respectievelijk 5,6 en 5,5 maanden voor lokaal uitgebreid BCC- en gemetastaseerd BCC-patiënten, gebaseerd op de beoordeling door de IRF. Volgens de beoordeling door de onderzoeker was de mediane tijd tot maximale tumorverkleining respectievelijk 6,7 en 5,5 maanden voor lokaal uitgebreid BCC- en gemetastaseerd BCC-patiënten.

Cardiale elektrofysiologie

Bij een grondige, specifiek op QTc-gerichte studie met 60 gezonde proefpersonen werd geen effect van therapeutische doses Erivedge op het QTc-interval waargenomen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Erivedge in alle subgroepen van pediatrische patiënten met basaalcelcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Erivedge is een zeer permeabele verbinding met een lage wateroplosbaarheid (BCS klasse 2). De gemiddelde (CV %) absolute biologische beschikbaarheid na eenmalige dosering van Erivedge is 31,8 (14,5) %. Dat absorptie verzadigbaar is, blijkt uit het ontbreken van dosisproportionele toename in blootstelling na een eenmalige dosis van 270 mg en 540 mg Erivedge. Onder klinisch relevante omstandigheden (steady-state) wordt de farmacokinetiek van vismodegib niet beïnvloed door voedsel. Daarom kan Erivedge onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Distributie

Het distributievolume van vismodegib is laag, variërend van 16,4 tot 26,6 l. De *in vitro*-binding van vismodegib aan humane plasma-eiwitten is hoog (97%) bij klinisch relevante concentraties. Vismodegib bindt zich aan zowel menselijk serumalbumine als aan alfa-1-zuur-glycoproteïne (AAG). De *in vitro*-binding aan AAG is verzadigbaar bij klinisch relevante concentraties. De *ex vivo*-plasma-eiwitbinding bij humane patiënten is > 99%. Vismodegib-concentraties hangen sterk samen met AAG-spiegels en vertonen parallele schommelingen in AAG en totaal vismodegib in de tijd en consequent lage concentraties ongebonden vismodegib.

Biotransformatie

Vismodegib wordt langzaam geëlimineerd door een combinatie van metabolisme en excretie van de oorspronkelijke werkzame stof. Vismodegib is overheersend aanwezig in plasma, met concentraties die meer dan 98% van het totaal aan circulerende concentraties (inclusief bijbehorende metabolieten) vertegenwoordigen. De metabole routes van vismodegib bij mensen omvatten oxidatie, glucuronidatie en een ongebruikelijke splitsing van de pyridine-ring. De twee meest voorkomende oxidatieve metabolieten die in de feces worden teruggevonden, worden *in vitro* door recombinant CYP2C9 en CYP3A4/5 geproduceerd. Deze enzymen zijn dus mogelijk belangrijke enzymen die betrokken zijn bij de eliminatie.

Eliminatie

Na orale toediening van een radioactief gemerkte dosis wordt vismodegib geabsorbeerd en langzaam geëlimineerd door een combinatie van metabolisme en excretie van de oorspronkelijke werkzame stof, waarvan het merendeel wordt teruggevonden in de feces (82% van de toegediende dosis) en 4,4% van de toegediende dosis wordt teruggevonden in de urine. Vismodegib en bijbehorende metabole producten worden voornamelijk via de hepatische route geëlimineerd.

Na herhaaldelijke eenmaaldaagse dosering lijkt de farmacokinetiek van vismodegib non-lineair te zijn als gevolg van de verzadigbare absorptie en verzadigbare eiwitbinding. Na een enkelvoudige orale dosis heeft vismodegib een terminale halfwaardetijd van ca. 12 dagen.

De kennelijke halfwaardetijd van vismodegib bij steady-state wordt geschat op 4 dagen met continue dagelijkse dosering. Er is een 3-voudige accumulatie van totale vismodegib-plasmaconcentraties bij continue dagelijkse dosering.

Vismodegib remt UGT2B7 *in vitro* en het kan niet worden uitgesloten dat remming kan plaatsvinden *in vivo* in de darm.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn beperkt gegevens beschikbaar over ouderen. In klinische studies naar uitgebreid BCC was ongeveer 40% van de patiënten 65 jaar of ouder. Populatie-farmacokinetische analyses duiden erop dat leeftijd geen klinisch significante impact op de steady-state concentratie van vismodegib had.

Geslacht

Gebaseerd op de populatie-farmacokinetische analyse van gecombineerde gegevens van 121 mannen en 104 vrouwen leek de farmacokinetiek van vismodegib niet te beïnvloed te worden door het geslacht.

Ras

Er zijn beperkte gegevens van niet-blanke patiënten. Aangezien het aantal niet-blanke proefpersonen slechts bestond uit < 3% van de totale populatie (6 zwart, 219 blank), werd ras niet beoordeeld als co-variant in de populatie-farmacokinetische analyse.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar over patiënten met ernstig verminderde nierfunctie. Derhalve kan een effect van ernstig verminderde nierfunctie niet worden uitgesloten. Op basis van populatie-farmacokinetische analyse van de gecombineerde gegevens van 5 klinische studies leek de nierfunctie (creatinineklaring) geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van vismodegib (zie rubriek 4.2). Derhalve, gebaseerd op de lage excretie van vismodegib via de urinewegen, wordt geen effect van licht tot matig verminderde nierfunctie verwacht.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De beperkte gegevens geven aan dat blootstelling aan vismodegib niet relevant verhoogd is bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie. Gegevens bij matig en ernstig verminderde leverfunctie zijn te beperkt om conclusies uit te trekken.

Pediatrische patiënten

Er zijn onvoldoende farmacokinetische gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van Erivedge werd beoordeeld bij muizen, ratten en honden.

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Over het algemeen werd de verdraagbaarheid van Erivedge, in studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en honden, beperkt door specifieke toxiciteitsverschijnselen, waaronder verminderde toename van het lichaamsgewicht en verminderde voedselconsumptie. Verdere bevindingen bij klinisch relevante blootstellingen omvatten fecale veranderingen; skeletspiertrekkingen of tremor; alopecia; zwellingen, folliculaire hyperkeratose, en ontsteking in pootzolen; en verhoogde LDL- en HDL-cholesterol. Bij sommige honden werden bij klinisch relevante blootstellingen verminderde hematocrietwaarden of aantallen bloedplaatjes waargenomen; er waren echter geen aanwijzingen voor een primair effect op het beenmerg bij de getroffen dieren.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen specifieke niet-klinische studies uitgevoerd om de carcinogeniciteit van vismodegib te beoordelen. In de 26 weken durende toxiciteitsstudie met ratten werd echter pilomatrixoom (een goedaardig cutaan neoplasme) waargenomen. Bij klinische onderzoeken met Erivedge is geen pilomatrixoom gemeld en de relevantie van deze bevinding voor mensen is daarom niet duidelijk.

Mutageniciteit

Er waren geen aanwijzingen voor genotoxiciteit bij *in vitro*-tests ('reverse' bacteriële mutagenese [Ames] en chromosoomafwijkingstests in menselijke lymfocyten) of bij de *in vivo*-micronucleus-test bij beenmerg van ratten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke niet-klinische studies uitgevoerd om te beoordelen of Erivedge mogelijk de vruchtbaarheid aantast. Gegevens van studies met ratten en honden geven echter aan dat de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid onomkeerbaar kunnen worden aangetast door behandeling met Erivedge. Bij de 4 weken durende toxiciteitsstudie met honden zijn kiemceldegeneratie en hypospermie waargenomen, maar bij de langer durende studies met oudere honden was dit niet het geval. Er werd niet aangetoond dat de afname in het aantal corpora lutea in het ovarium en de afname van het gemiddelde percentage beweeglijk sperma in de 26 weken durende toxiciteitstudie bij ratten reversibel waren tegen het einde van de 8 weken durende herstelperiode.

Teratogeniciteit

Bij een studie naar de embryo-foetale ontwikkeling waarbij drachtige ratten tijdens de organogenese dagelijks vismodegib toegediend kregen, passeerde vismodegib de placenta en was zwaar toxisch voor de conceptus. Bij foetussen van moederdieren werden misvormingen waargenomen, waaronder craniofaciale anomalieën, open perineum en ontbrekende en/of samengevoegde vingers/tenen, bij een dosis die overeenkwam met 20% van de typische steady-state blootstelling bij patiënten, en bij hogere doses werd een incidentie van 100% embryoletaliteit waargenomen.

Postnatale ontwikkeling

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd om te beoordelen of vismodegib mogelijk de postnatale ontwikkeling aantast. Irreversibele defecten in groeiende tanden en voortijdige sluiting van de femorale epifysaire plaat, waargenomen bij toxiciteitsstudies met ratten bij klinisch relevante blootstellingen, vormen echter risico's voor de postnatale ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumlaurilsulfaat
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Talk
Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

Drukinkt

Schellakglazuur
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles met een kindveilige schroefdop met daarin 28 harde capsules. Elke verpakking bevat 1 fles.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikte capsules moeten aan het einde van de behandeling onmiddellijk worden afgevoerd door de patiënt in overeenstemming met de lokale voorschriften (indien van toepassing, bijvoorbeeld door de capsules terug te brengen naar de apotheker of arts).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/848/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering in elke lidstaat moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde instantie het volgende overeenkomen:

- Het nationale gedeelte van de DHPC
- De werkwijze om informatie te verzamelen over het gebruik van Erivedge en de naleving van het zwangerschapspreventie-programma en de effectiviteit hiervan.
- De vormgeving en inhoud van de informatiematerialen voor zorgverleners en patiënten

De vergunninghouder verspreidt een 'Direct Healthcare Professional Communication' brief bij de lancering van het product. Deze brief dient het volgende te bevatten:

- Een basistekst zoals overeengekomen met de Rapporteur
- Specifieke nationale vereisten zoals overeengekomen met de nationale bevoegde instantie met betrekking tot:
 - De verspreiding van het product
 - De maatregelen om ervoor te zorgen dat alle nodige handelingen zijn uitgevoerd voordat Erivedge wordt voorgeschreven en afgeleverd

De vergunninghouder moet er continu voor zorgen dat alle artsen waarvan wordt verwacht dat ze Erivedge gaan voorschrijven, worden voorzien van het volgende:

Productinformatie

Brochure voor zorgverleners

Herinneringskaart voor zorgverleners

voor patiënten

Herinneringskaart voor patiënten

De Erivedge-brochure voor zorgverleners dient de volgende basiselementen te bevatten:

- Korte achtergrond van Erivedge, de toegelaten indicatie en dosering
- Een vereiste om patiënten te informeren over de teratogene risico's die geassocieerd zijn met Erivedge en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen
- Beschrijving van het zwangerschapspreventie-programma en de categorisering van patiënten op basis van geslacht en de mogelijkheid om zwanger te kunnen worden
- Informatie over de aanbevolen methoden van anticonceptie voor zowel vrouwen als mannen
- Verplichtingen van de zorgverlener met betrekking tot het voorschrijven van Erivedge
 - De noodzaak om uitgebreid advies en begeleiding aan patiënten te geven
 - Ervoor zorgen dat patiënten in staat zijn om te voldoen aan de vereisten voor een veilig gebruik van Erivedge
 - De noodzaak om patiënten de brochure en de herinneringskaart te geven
- Veiligheidsadvies voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - De noodzaak voor adequate anticonceptiemethoden (zelfs als de vrouw amenorroe heeft) tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de behandeling met Erivedge
 - Zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling, en een, onder toezicht van een zorgverlener, maandelijks zwangerschapstest tijdens de behandeling

- De noodzaak om onmiddellijk met het gebruik van Erivedge te stoppen bij het vermoeden van een zwangerschap
- De noodzaak voor de patiënt om een vermoedelijke zwangerschap onmiddellijk te melden bij de behandelend zorgverlener
- Veiligheidsadvies voor mannen
 - De noodzaak om condooms te gebruiken als zijn seksuele partner zwanger is of een vrouw is die zwanger kan worden (zelfs als de man een vasectomie heeft gehad) tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de behandeling met Erivedge
 - De noodzaak voor de patiënt om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend zorgverlener als zijn partner zwanger is geworden terwijl hij Erivedge gebruikt of vlak nadat hij is gestopt met het gebruik van Erivedge
 - Geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis
- Vereisten bij zwangerschap
 - Instructies om te stoppen met het gebruik van Erivedge bij vermoeden van een zwangerschap
 - De noodzaak om de patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerde arts
 - Lokale contactgegevens om elke vermoedelijke zwangerschap te melden
 - ‘Pregnancy Report Form’ (zwangerschapsmeldingsformulier)
- Patiënten informeren dat zij geen bloed mogen doneren tijdens de behandeling met Erivedge en gedurende 24 maanden na hun laatste dosis
- Checklist voor zorgverleners om ervoor te zorgen dat de patiënten alle benodigde begeleiding krijgen
- De noodzaak om ervoor te zorgen dat alle patiënten de voorlichtingsverklaring, die onderdeel is van de brochure voor zorgverleners, invullen en ondertekenen
- Meldingsformulieren voor bijwerkingen
- Informatie over de werkwijze om informatie te verzamelen over het gebruik van Erivedge en de naleving van het zwangerschapspreventie-programma en de effectiviteit hiervan, zoals overeengekomen met de nationale bevoegde instantie

De Erivedge-brochure voor patiënten dient de volgende basiselementen te bevatten:

- Informatie voor patiënten over de teratogene risico's die geassocieerd zijn met Erivedge en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen
- Beschrijving van de herinneringskaart voor patiënten
- De noodzaak om adequate anticonceptie te gebruiken en de definitie van adequate anticonceptie
- Nationale of andere geldende specifieke regelingen om een recept voor Erivedge uitgeleverd te krijgen
- Erivedge niet aan andere personen geven
- Informatie over het afvoeren van ongebruikte capsules
- De noodzaak om Erivedge-capsules buiten het zicht en bereik van kinderen te houden

- Dat de patiënt geen bloed mag doneren tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis
- Dat de patiënt geen borstvoeding mag geven tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis
- Dat de patiënt elke bijwerking aan de zorgverlener moet melden
- Informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - Beschrijving van het zwangerschapspreventie-programma
 - De noodzaak voor adequate anticonceptiemethoden tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de behandeling met Erivedge
 - Zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling, en een, onder toezicht van een zorgverlener, maandelijkse zwangerschapstest tijdens de behandeling
 - De noodzaak om onmiddellijk met het gebruik van Erivedge te stoppen bij het vermoeden van een zwangerschap
 - De noodzaak voor de patiënt om een vermoedelijke zwangerschap onmiddellijk te melden aan de behandelend zorgverlener
- Informatie voor mannen
 - De noodzaak om condooms te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de behandeling met Erivedge (zelfs als de man een vasectomie heeft gehad) als zijn seksuele partner zwanger is of een vrouw is die zwanger kan worden
 - Dat als zijn partner zwanger wordt hij onmiddellijk contact moet opnemen met de behandelend zorgverlener
 - Geen sperma mag doneren tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis

De herinneringskaart voor zorgverleners dient de volgende basiselementen te bevatten:

- Informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - De noodzaak van een maandelijkse zwangerschapstest zelfs als de patiënt amenorroe heeft
 - De noodzaak van adequate anticonceptiemethoden tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na behandeling met Erivedge
 - Geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na behandeling met Erivedge
- Informatie voor mannen
 - De noodzaak om condooms te gebruiken wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na behandeling met Erivedge
 - Geen sperma te doneren tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis
- De noodzaak om patiënten te vertellen om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend zorgverlener bij vermoeden van een zwangerschap bij een vrouwelijke patiënt of bij een vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt

- De zorgverlener dient de zwangerschapsstatus te controleren, de patiënt voorlichting te geven over het teratogeniciteitsrisico en de patiënt door te verwijzen naar een gespecialiseerde arts voor begeleiding
- De zorgverlener dient bevestigde zwangerschappen te melden bij de vergunninghouder
- Patiënten eraan herinneren om ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling terug te brengen (verwijdering is afhankelijk van lokale voorschriften)
- Patiënten eraan herinneren geen bloed te doneren tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis

De herinneringskaart voor patiënten dient de volgende basiselementen te bevatten:

- Informatie voor patiënten over de teratogene risico's die geassocieerd zijn met Erivedge en de noodzaak om foetale blootstelling te voorkomen
- Geen bloed te doneren tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de laatste dosis
- Informatie voor vrouwen die zwanger kunnen worden
 - De noodzaak van een maandelijks zwangerschapstest
 - De noodzaak van adequate anticonceptiemethoden
 - De noodzaak om direct contact op te nemen met de zorgverlener bij vermoeden van een zwangerschap tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na de behandeling
- Informatie voor mannen
 - De noodzaak om condooms te gebruiken wanneer zij seks hebben met een vrouwelijke partner
 - Geen sperma te doneren tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis
 - De noodzaak om contact op te nemen met de zorgverlener als de vrouwelijke partner vermoedt dat ze zwanger is terwijl de patiënt wordt behandeld met Erivedge of in de 2 maanden na de behandeling
- Het terugbrengen van ongebruikte capsules aan het einde van de behandeling (verwijdering is afhankelijk van de lokale voorschriften)
- Noodnummers van contactpersonen

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De aanvrager dient een veiligheidsverslag van de gebundelde veiligheidspopulatie, een definitieve analyse van SHH4476g (kernstudie) en een interim-analyse van studie MO25616 van 500 patiënten met een mogelijke follow-up van een jaar te verstrekken.	Juni 2014
De aanvrager dient nadere gegevens over de veiligheid en gegevens over de werkzaamheid bij patiënten met symptomatische gemetastaseerde BCC uit de definitieve analyse van MO25616 te verstrekken.	Juni 2015

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erivedge 150 mg harde capsules
vismodegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 150 mg vismodegib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose

Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
De capsule niet fijnmaken, openen of er op kauwen
Lees voor het gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Risico op ernstige geboortefwijkingen
Niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft
U moet het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma volgen

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte capsules moeten aan het einde van de behandeling worden teruggebracht

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/848/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

erivedge

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erivedge 150 mg harde capsules
vismodegib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke capsule bevat 150 mg vismodegib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose

Zie bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
De capsule niet fijnmaken, openen of er op kauwen
Lees voor het gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Risico op ernstige geboortefwijkingen
Niet gebruiken als u zwanger bent of borstvoeding geeft
U moet het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma volgen

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Ongebruikte capsules moeten aan het einde van de behandeling worden teruggebracht

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/848/001

13. BATCHNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Erivedge 150 mg harde capsules vismodegib

Erivedge kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. Het kan leiden tot de dood van een baby voorafgaand aan de geboorte of vlak na de geboorte. U moet niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. U moet het anticonceptieadvies uit deze bijsluiter opvolgen.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

- 1 Wat is Erivedge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- 2 Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3 Hoe gebruikt u dit middel?
- 4 Mogelijke bijwerkingen
- 5 Hoe bewaart u dit middel?
- 6 Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Erivedge en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Erivedge?

Erivedge is een geneesmiddel tegen kanker en bevat de werkzame stof vismodegib.

Waarvoor wordt Erivedge gebruikt?

Erivedge wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een type huidkanker dat 'uitgebreid basaalcelcarcinoom' wordt genoemd. Het wordt gebruikt wanneer de kanker:

- zich naar andere delen van het lichaam heeft verspreid ('gemetastaseerd' basaalcelcarcinoom genoemd);
- zich heeft verspreid naar gebieden in de buurt ('lokaal uitgebreid' basaalcelcarcinoom genoemd) en uw arts besluit dat behandeling met chirurgie of bestraling niet geschikt is.

Hoe werkt Erivedge?

Basaalcelcarcinoom ontwikkelt zich als DNA in normale huidcellen beschadigd wordt en het lichaam deze schade niet kan repareren. Door deze beschadiging kan de werking van bepaalde eiwitten in deze cellen veranderen en worden deze beschadigde cellen kwaadaardig en beginnen te groeien en te delen. Erivedge is een geneesmiddel tegen kanker dat werkt door één van de belangrijkste eiwitten in toom te houden die bij basaalcelcarcinoom betrokken is. Hierdoor kan de groei van de kankercellen worden vertraagd of gestopt of kunnen de kankercellen worden gedood. Als gevolg hiervan kan uw huidkanker kleiner worden.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Lees de specifieke instructies die u heeft gekregen van uw arts, met name over de effecten van Erivedge op geboren baby's.

Lees de brochure en de herinneringskaart voor patiënten die u van uw arts hebt gekregen zorgvuldig door en volg de instructies die hierin staan.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in zie rubriek 6.
- U bent zwanger, denkt dat u misschien zwanger bent, of u bent van plan zwanger te worden tijdens het verloop van de behandeling of gedurende de 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel. Dit is omdat Erivedge schadelijk kan zijn of de dood van uw ongeboren baby kan veroorzaken.
- U geeft **borstvoeding** of u bent van plan borstvoeding te geven tijdens het verloop van de behandeling of gedurende de 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel. Dit is omdat het onbekend is of Erivedge in de moedermelk terecht kan komen en schadelijk kan zijn voor uw baby.
- U kunt zwanger worden, maar u bent niet in staat of bereid om de nodige maatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen, zoals beschreven in het **Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma**.
- U gebruikt ook Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidengeneesmiddel tegen depressie (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Meer informatie over de bovenstaande onderwerpen kan gevonden worden in de rubrieken 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid' en 'Anticonceptie – voor mannen en vrouwen'.

Als een of meer van de bovenstaande punten op u van toepassing is, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. Overleg bij twijfel met uw arts of apotheker voordat u Erivedge gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt als u vragen heeft over de informatie in deze rubriek:

- U mag op geen enkel moment bloed doneren tijdens de behandeling en gedurende 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel.
- Als u een man bent, mag u op geen enkel moment tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na de laatste dosis, sperma doneren.
- Uw dokter zal regelmatig uw huid controleren op een type huidkanker 'plaveiselcelcarcinoom' (SCC) genoemd. Het is niet bekend of SCC gerelateerd is aan de behandeling met Erivedge. Dit soort beschadigingen verschijnt doorgaans op door de zon beschadigde huid, verspreidt zich niet en kan worden genezen. Neem contact op met uw arts als u veranderingen van uw huid waarneemt.
- Geef dit geneesmiddel nooit aan iemand anders. U moet ongebruikte capsules aan het einde van uw behandeling terugbrengen. Overleg met uw arts of apotheker waar u de capsules kunt terugbrengen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Erivedge bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aanbevolen. Dit is omdat niet bekend is of het middel veilig of effectief is bij deze leeftijdsgroep. Bij dierstudies met dit geneesmiddel zijn problemen gezien bij tanden en botten in de groei.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Erivedge nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt voor receptgeneesmiddelen, niet-receptgeneesmiddelen, vitamines en kruidengeneesmiddelen.

Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Erivedge, of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten. Erivedge kan ook invloed hebben op de werking van sommige andere geneesmiddelen.

Vertel uw arts vooral als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ketoconazol (behalve in shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor schimmelinfecties,
- claritromycine, telitromycine, rifampicine, erytromycine, azitromycine – gebruikt voor bacteriële infecties,
- amiodaron, verapamil – gebruikt voor bepaalde hartaandoeningen,
- ciclosporine – gebruikt bij orgaantransplantatie om afstoting te voorkomen,
- carbamazepine, fenytoïne – gebruikt voor epilepsie,
- indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, boceprevir – gebruikt voor virale infecties,
- atorvastatine, rosuvastatine, simvastatine – gebruikt voor hoog cholesterol,
- topotecan – gebruikt voor bepaalde kankersoorten,
- sulfasalazine – gebruikt voor bepaalde ontstekingsaandoeningen, en in het bijzonder,
- Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidengeneesmiddel gebruikt voor depressie, omdat u dit middel niet gelijktijdig mag gebruiken met Erivedge.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Gebruik Erivedge niet als u zwanger bent, denkt dat u misschien zwanger bent, of van plan bent zwanger te worden tijdens de behandeling of gedurende de 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel. U moet stoppen met de behandeling en uw arts onmiddellijk informeren: als u een menstruatieperiode mist of denkt dat u een menstruatieperiode heeft gemist, of als u ongebruikelijke menstruele bloedingen heeft, of als u vermoedt dat u zwanger bent. Als u zwanger wordt tijdens de behandeling met Erivedge, moet u stoppen met de behandeling en onmiddellijk uw arts informeren.

Erivedge kan ernstige geboortefwijkingen veroorzaken. Het gebruik van het middel kan ook leiden tot de dood van de ongeboren baby. Specifieke instructies (het Erivedge Zwangerschapspreventieprogramma) die u van uw arts heeft gekregen bevatten informatie met name over de effecten van Erivedge op ongeboren baby's.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens uw behandeling en gedurende 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel. Het is niet bekend of Erivedge in de moedermelk terecht kan komen en daardoor schadelijk is voor uw baby.

Vruchtbaarheid

Erivedge zou de mogelijkheid om kinderen te krijgen kunnen beïnvloeden, wat van toepassing is op zowel mannen als vrouwen. Bij sommige vrouwen die Erivedge gebruikten is de menstruatie gestopt. Als dit bij u gebeurt, is het niet bekend of uw menstruatie weer terug zal komen. Overleg met uw arts als u in de toekomst kinderen wilt krijgen.

Anticonceptie – voor mannen en vrouwen

Voor vrouwen die Erivedge gebruiken

Overleg voordat u met de behandeling begint met uw arts of u mogelijk zwanger kunt worden. Ook als uw menstruatie is gestopt, is het noodzakelijk dat u aan uw arts vraagt of het risico bestaat dat u zwanger kunt worden.

Als u zwanger kunt worden:

- moet u voorzorgsmaatregelen nemen zodat u niet zwanger wordt terwijl u Erivedge gebruikt;
- moet u gebruikmaken van 2 anticonceptiemethoden, één zeer effectieve methode en één barrièremethode (zie onderstaande voorbeelden);
- moet u doorgaan met anticonceptie gedurende 24 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel – omdat Erivedge in uw lichaam aanwezig kan blijven tot maximaal 24 maanden na uw laatste dosis.

Aanbevolen anticonceptiemethoden: Bespreek met uw arts wat de beste twee anticonceptiemethoden voor u zijn.

Gebruik één zeer effectieve methode, zoals:

- een anticonceptie depotinjectie;
- een intra-uterien hulpmiddel ('spiraaltje');
- chirurgische sterilisatie.

U moet ook gebruikmaken van één barrièremethode, zoals:

- een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar);
- een pessarium (met zaaddodend middel, indien beschikbaar).

Uw arts zal ervoor zorgen dat u wordt getest op zwangerschap:

- ten minste 7 dagen voordat u met de behandeling begint – om te controleren of u niet al zwanger bent;
- elke maand gedurende de behandeling.

U moet het uw arts onmiddellijk vertellen als, tijdens de behandeling of gedurende 24 maanden na de laatste dosis van dit geneesmiddel:

- u denkt dat uw anticonceptie om welke reden dan ook niet heeft gewerkt;
- uw menstruatie stopt,
- u stopt met het gebruik van anticonceptie,
- u van anticonceptie moet veranderen.

Voor mannen die Erivedge gebruiken

Erivedge kan in het sperma terecht komen. Gebruik, ook na vasectomie, altijd een condoom (met zaaddodend middel, indien beschikbaar) wanneer u seks heeft met een vrouwelijke partner. Doe dit tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel.

U mag geen sperma doneren op welk moment dan ook tijdens de behandeling en gedurende 2 maanden na uw laatste dosis van dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is onwaarschijnlijk dat Erivedge van invloed is op uw rijvaardigheid of uw vermogen om gereedschap of machines te bedienen. Overleg bij twijfel met uw arts.

Erivedge bevat lactose

Erivedge-capsules bevatten een soort suiker met de naam lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet verdraagt of niet kunt verteren, praat dan met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Erivedge bevat natrium

Erivedge bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Het gebruik van dit middel

De aanbevolen dosering is één capsule per dag.

- Slik de capsule in zijn geheel door met wat water.
- De capsule niet fijnmaken, openen of erop kauwen, om onbedoelde blootstelling aan de inhoud van de capsule te voorkomen.
- Erivedge kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Overleg met uw arts als u te veel Erivedge heeft gebruikt.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen, maar ga door met de volgende geplande dosis.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U mag niet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel zonder eerst met uw arts te overleggen. Hierdoor zou uw behandeling namelijk minder effectief kunnen worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Erivedge kan ernstige geboorteafwijkingen veroorzaken. Het kan ook leiden tot de dood van een baby voorafgaand aan de geboorte of vlak na de geboorte. U moet niet zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt (zie de rubrieken 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?' en 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').

Andere bijwerkingen worden weergegeven in volgorde van ernst en frequentie.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- uitblijvende menstruatie bij vrouwen die zwanger kunnen worden;
- verlies van eetlust en gewichtsverlies;
- vermoeidheid;
- spierspasmen;
- diarree;
- haaruitval (alopecia);
- een verandering in de smaak of een compleet verlies van smaak;
- verstopping (obstipatie);
- overgeven of het gevoel hebben dat u wilt overgeven (misselijkheid);
- gewrichtspijn;
- jeuk.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- pijn (in het algemeen) of pijn in uw armen, benen, borstkas, rug of zij;
- zwakte of gebrek aan energie (asthenie);
- verlies van lichaamsvocht (uitdroging);
- spier-, pees-, bindweefselband- of botpijn;
- maagpijn, maagklachten of spijsverteringsklachten;
- huiduitslag;
- verlies van smaak;
- abnormale haargroei;
- uitvallende wimpers (madarosis),
- veranderingen in bloedwaarden, zoals verhoogde leverfunctiewaarden of verlaagde natriumwaarden

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30 °C.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak.
- Aan het einde van de behandeling moet u alle ongebruikte capsules terugbrengen. Dit voorkomt verkeerd gebruik en helpt om het milieu te beschermen. Overleg met uw apotheker of arts waar u het geneesmiddel kunt terugbrengen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vismodegib. Elke harde capsule bevat 150 mg vismodegib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Capsule-inhoud: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumlaurilsulfaat, povidon, natriumzetmeelglycolaat (type A).
- Capsuleomhulsel: rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), titaniumdioxide, gelatine,
- Drukinkt: schellakglazuur en zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Erivedge eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsules hebben een roze ondoorzichtige onderste helft met de aanduiding '150 mg' en een grijze bovenste helft met de aanduiding 'VISMO' in zwarte eetbare inkt. Ze zijn verkrijgbaar in flessen met een kindveilige schroefdop die 28 capsules bevatten. Elke verpakking bevat 1 fles.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7 039831

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

Als onderdeel van het Erivedge Zwangerschapspreventie-programma krijgen alle patiënten een:

- Brochure voor patiënten,
- Herinneringskaart voor patiënten.

Raadpleeg deze documenten voor meer informatie.