

## ▼ Erivedge® graviditetsforebyggende program

Viktig sikkerhetsinformasjon til helsepersonell som forskriver Erivedge® (vismodegib)

### Erivedge® er kontraindisert:

- hos pasienter som er overfølsomme overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene,
- hos gravide eller ammende kvinner,
- hos fertile kvinner, som ikke overholder Erivedge® graviditetsforebyggende program,
- ved samtidig bruk av johannesurt (*Hypericum perforatum*).

Erivedge® kan forårsake embryoføtal død eller alvorlige fosterskader ved administrering til gravide. Hemmere av Hedgehog-signalveien, slik som vismodegib, har vist seg å være embryotoksiske og/eller teratogene hos flere dyrearter og kan forårsake alvorlige misdannelser, inkludert misdannelser i kranium/ansikt-regionen, midtlinje-defekter og defekte lemmer. Erivedge® må ikke brukes under graviditet.

Vennligst se tilhørende preparatomtale (SPC) og pakningsvedlegg (PIL) for mer omfattende sikkerhetsinformasjon.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til RELIS via skjema ([www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema)).

# Innhold

---

<b>1. Introduksjon</b> .....	<b>side 3</b>
<b>1.1 Forskrivers rolle i Erivedge graviditetsforebyggende program</b> .....	<b>side 4</b>
<b>2. Viktig sikkerhetsinformasjon</b> .....	<b>side 5</b>
<b>2.1 Biologiske mekanismer og teratogen risiko</b> .....	<b>side 5</b>
<b>2.2 Fertile kvinner</b> .....	<b>side 5</b>
2.2.1 Anbefalte prevensjonsmetoder .....	<b>side 6</b>
2.2.2 Menn .....	<b>side 6</b>
<b>2.3 Graviditet og Erivedge</b> .....	<b>side 7</b>
<b>2.4 Nettportalen for helsepersonell</b> .....	<b>side 7</b>
<b>2.5 Fertilitet</b> .....	<b>side 7</b>
<b>2.6 Ytterligere sikkerhetsinformasjon</b> .....	<b>side 7</b>

# 1. Introduksjon

---

Vennligst gjør deg kjent med hele preparatomtalen (SPC) før du forskriver Erivedge®. Denne brosjyren inneholder kun et sammendrag av noe av den viktigste informasjonen om risikoen for teratogenitet assosiert med Erivedge®.

Erivedge® graviditetsforebyggende program er laget for å gi informasjon og støtte til helsepersonell og pasienter angående sikker og egnet bruk av Erivedge® i forhold til teratogenitet.

## 1.1 Forskrivers rolle i Erivedge® Graviditetsforebyggende Program

### Din rolle som forskriver er å:

Undervise pasienter om risikoen for teratogenitet assosiert med bruk av Erivedge® under graviditet.

Gi prevensjonsrådgivning til dine pasienter eller sikre at de mottar slik rådgivning av en egnet spesialist.

Sikre at alle pasienter fullfører og signerer Erivedge® bekreftelseskjema ved rådgivning.

Sikre at fertile kvinner har en negativ graviditetstest tatt under medisinsk oppsyn innen maksimalt 7 dager før behandling med Erivedge® starter (dag for testing av graviditet = dag 1) og tar graviditetstester under medisinsk oppsyn månedlig under behandling.

Sikre at Erivedge® forskrives for kun 28 dager til pasienter som er fertile kvinner og at forlengelse av behandling krever ny resept.

Sikre at fertile kvinner er i stand til å overholde prevensjonsforholdsreglene under behandling med Erivedge® og i 24 måneder etter siste dose.

Siden Erivedge® går over i sæd, sikre at mannlige pasienter forstår risikoene for det ufødte barnet og bruker kondom (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig) ved samleie med kvinnelige partnere under behandling og i 2 måneder etter siste dose, for å hindre eksponering for Erivedge®.

Dele ut brosjyren om Erivedge® graviditetsforebyggende program til dine pasienter: "Informasjon til pasienter som tar Erivedge®", som inneholder informasjon og råd om bruk av Erivedge®, og inkluderer et "Påminnelseskort til pasienter".

Fullføre kartleggingen av pasienten i webportalen for helsepersonell på [www.erivedge-ppp.no](http://www.erivedge-ppp.no)

Rapportere enhver graviditet til Roche ved å benytte "Erivedge® rapporteringsskjema ved graviditet"

Henvise pasienten til spesialist ved graviditet

Vennligst referer til preparatomtalen og pakningsvedlegget for Erivedge® for ytterligere viktig sikkerhetsinformasjon

## 2. Viktig sikkerhetsinformasjon

### 2.1 Biologiske mekanismer og teratogen risiko

Hedgehog-signalveien har en essensiell og svært viktig rolle i reguleringen av celledifferensiering, celleproliferasjon og celleoverlevelse under embryonisk utvikling. Uttrykk av Hedgehog-signalveikomponenten Sonic hedgehog (*Shh*) er påvist i flere av embryoets organsystemer inkludert ryggstrengen, neuralplaten og anlegg til lemmer. Embryoer hos mus, som manglet *Shh*, viste alvorlige misdannelser i samsvar med defekt neuralmodellering og vedlikehold av ryggstrengen, undertrykkelse av ryggstreng-derivert signal nødvendig for utvikling av aksialt skjelett, modellering under utvekst av lemmer og manglende etablering av den ventrale midtlinjen og ryggmargen (Chiang et al. 1996). I samsvar med disse funnene resulterte behandling under organogenesen med vismodegib ved klinisk relevant eksponering, av drektige rotter, til embryodødelighet på 100 %. Ved subkliniske eksponeringer, som ikke resulterte i embryodød, induserte administrering av vismodegib en rekke misdannelser, inkludert manglende og/eller sammenvokste tær/fingre, åpen perineum og anomalier i kranium/ansikt og utviklingshemming eller avvik (inkludert utvidet nyrebekken, utvidet urinleder og forbening av deler av brystbenet, ryggvirvler eller proksimale falanger og klør var ufullstendig eller ikke utviklet). Behandling av drektige mus med andre småmolekyl-hemmere av Hedgehog-signalveien under en del av organogenesen resulterte i embryo med et spekter av defekter i kranium/ansikt og hjerne, inkludert, men ikke begrenset til, leppe-gane-spalte eller *holoprosencefali* (Lipinski et al. 2010).

### 2.2 Fertile kvinner

Erivedge® er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke overholder Erivedge® graviditetsforebyggende program.

En fertil kvinne defineres i Erivedge® graviditetsforebyggende program som:

- en kjønnsmoden kvinne som
  - har hatt menstruasjon i de foregående 12 påfølgende månedene,
  - ikke har utført hysterektomi eller en bilateral ooforektomi, eller som ikke har medisinsk bekreftet permanent prematur ovariesvikt,
  - ikke har XY genotype, Turners syndrom eller uterus agenesi
  - mister menstruasjonen etter kreftbehandling, inkludert behandling med Erivedge®

Fertile kvinner bør ikke starte behandling med Erivedge® hvis ikke:

- de har en negativ graviditetstest utført av helsepersonell tatt innen maksimalt 7 dager før behandling med Erivedge® starter (dag for testing av graviditet = dag 1),
- de samtykker og kan overholde betingelsene i Erivedge® graviditetsforebyggende program, og vil bruke anbefalt prevensjon under behandling med Erivedge® og i 24 måneder etter siste dose.

### 2.2.1 Anbefalte prevensjonsmetoder

Det er viktig at fertile kvinner gis råd om viktigheten av anbefalt prevensjon og unngåelse av graviditet. Med mindre de forplikter seg til ikke å ha samleie (avholdenhet), må de bruke 2 tilfredsstillende prevensjonsmetoder samtidig hvorav den ene må være en barrieremetode.

Anbefalte prevensjonsmetoder		
Pasienter må bruke 2 prevensjonsmetoder samtidig Pasientene må velge 1 prevensjonsmetode fra hver av de 2 kategoriene		
Barrieremetode	og	Effektiv form for prevensjon
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kondomer for menn med sæddrepende middel</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Hormonell depotinjeksjon</li><li>• IUD/spiral</li><li>• Tubektomi</li><li>• Vasektomi</li><li>• Hysterektomi</li></ul>
Pasienter skal gis råd individuelt om hvilken prevensjonsmetode som er mest hensiktsmessig for dem		

Søk ekspertråd fra en egnet spesialist hvis du er i tvil om pasientens fertilitet eller hvilke prevensjonsråd du skal gi.

Minn pasientene dine på viktigheten av anbefalt prevensjon og forpliktelsen til å overholde betingelsene i Erivedge® graviditetsforebyggende program under behandling og i 24 måneder etter deres siste dose.

Pasientens graviditetsstatus bør overvåkes månedlig under behandling ved å ta en graviditetstest under medisinsk tilsyn utført av helsepersonell, uavhengig om hun er og/eller blir amenoreisk. En graviditetstest bør tas innen maksimalt 7 dager før behandlingsstart og månedlig under behandling.

Graviditetstester bør ha minimum sensitivitet på 25 mIU/ml, avhengig av hva som finnes lokalt tilgjengelig. Hos pasienter hvor menstruasjonen uteblir under behandling med Erivedge® skal graviditetstesting fortsettes.

Hos fertile kvinner bør Erivedge® forskrives kun for 28 dager og forlengelse av behandling krever ny resept.

### 2.2.2 Menn

Sæden inneholder vismodegib. For å unngå potensiell eksponering av fosteret under graviditet må en mannlig pasient alltid bruke kondom (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig) ved samleie med en kvinnelig partner under behandling med Erivedge® og i 2 måneder etter hans siste dose. Menn må ikke donere sæd under behandling med Erivedge® og i 2 måneder etter siste dose.

### 2.3 Graviditet og Erivedge®

Hvis en kvinne blir gravid når hun tar Erivedge® eller i løpet av 24 måneder etter hennes siste dose, eller er gravid når hennes mannlige seksualpartner tar Erivedge® eller i 2 måneder etter hans siste dose må du:

- gi beskjed til din pasient om at hun må umiddelbart informere legen sin, stoppe å ta Erivedge® og få videre evaluering og rådgiving fra en fødselslege.
- rapportere graviditeten til bivirkningsavdelingen hos Roche ved å bruke "Erivedge® Rapporteringsskjema ved graviditet".

Kvinner som mister menstruasjonen eller tror de kan være gravide skal gis råd om å ta kontakt med helsepersonell så fort som mulig for evaluering og rådgiving, samt stoppe bruken av Erivedge®.

### 2.4 Nettportalen for helsepersonell ([www.erivedge-ppp.no](http://www.erivedge-ppp.no))

Du bør fylle ut nødvendig informasjon for alle nye pasienter som tar Erivedge® via webportalen.

### 2.5 Fertilitet

Kvinnens fertilitet kan bli nedsatt ved behandling med Erivedge. Det er ikke kjent om den nedsatte fertiliteten er reversibel. I tillegg har amenoré vært observert i kliniske studier hos fertile kvinner. Strategier for å bevare fertiliteten bør diskuteres med fertile kvinner før behandlingen med Erivedge® starter. Det er ikke forventet nedsatt mannlige fertilitet.

### 2.6 Ytterligere sikkerhetsinformasjon

Gi beskjed til alle pasientene at de skal:

- ikke gi blod ved noe tidspunkt under behandling med Erivedge® eller i 24 måneder etter den siste dosen.
- aldri gi dette legemidlet til en annen person.
- oppbevare legemidlet utilgjengelig for barn.
- destruere ikke anvendte kapsler når behandlingen er avsluttet i overensstemmelse med lokale krav (*hvis nødvendig ved for eksempel å levere tilbake kapslene til apotek eller lege*).

Gi beskjed til pasienter som er fertile kvinner at når de tar Erivedge® og i 24 måneder etter deres siste dose må de:

- ikke bli gravide.
- ikke ha ubeskyttet samleie. De må bruke 2 typer anbefalte prevensjonsmetoder samtidig.
- ikke amme.

Gi beskjed til mannlige pasienter at når de tar Erivedge® og i 2 måneder etter deres siste dose må de:

- ikke ha ubeskyttet samleie med en kvinnelig partner.
- bruke kondomer (med sæddrepende middel, hvis tilgjengelig), selv etter vasektomi.
- ikke donere sæd.

Helsepersonell må rapportere alle alvorlige uønskede hendelser hvor sammenheng med bruk av Erivedge mistenkes til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema finnes på [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema) eller [www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema)

### Kontaktinformasjon til bivirkningsavdelingen hos Roche:

Postadresse: Postboks 6610 Etterstad, NO-0607 Oslo

Sentralbord: 22 78 90 00

E-mail: [pharma.norge@roche.com](mailto:pharma.norge@roche.com)

Fax: 22 78 90 99

**References:** **1.** Chiang C, et al. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature*. 1996;383(6599):407-413. **2.** Lipinski RJ, et al. Cleft lip and palate results from Hedgehog signaling antagonism in the mouse: phenotypic characterization and clinical implications. *Birth defects Research A Clin Mol Teratol*. 2010;88(4):232-240.