



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Erivedge de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Grand-Duché de Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Erivedge (RMA version 03/2019).

ERIVEDGE® (VISMODEGIB)

MATERIEL EDUCATIONNEL DESTINE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE

PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

Erivedge est contre-indiqué en cas de

- Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes enceintes ou allaitant,
- Femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge,
- Administration concomitante avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*).



Erivedge peut entraîner la mort embryo-fœtale ou des anomalies congénitales sévères lorsque administré à une femme enceinte. Il a été démontré que les inhibiteurs de la voie Hedgehog, tels que le vismodegib, sont embryotoxiques et/ou tératogènes pour de nombreuses espèces animales et peuvent entraîner des malformations sévères, y compris des anomalies cranio-faciales, de la ligne médiane et des membres.

Erivedge ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Erivedge est excrété dans le sperme. Un patient de sexe masculin doit toujours utiliser un préservatif.

Les hommes ne doivent pas effectuer de dons de sperme.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire (et/ou d'utiliser et/ou de délivrer) Erivedge.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «NOTICE et RCP d'un médicament».

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction

1.1 Rôle du prescripteur dans le programme de prévention de la grossesse de Erivedge

2. Informations importantes concernant les risques

2.1 Mécanismes biologiques et risque tératogène

2.2 Femmes en âge de procréer

2.2.1 Méthodes de contraception recommandées

2.2.2 Hommes

2.3 Grossesse et Erivedge

2.4 Portail en ligne pour la prévention de la grossesse (www.erivedge-PPP.BE)

2.5 Fertilité

2.6 Informations supplémentaires concernant les données de sécurité

Documents additionnels :La carte d'information destinée aux professionnels de santé

Le formulaire de vérification des conseils

Le formulaire de déclaration de grossesse

1. INTRODUCTION

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

- carcinome baso-cellulaire métastatique symptomatique
- carcinome baso-cellulaire localement avancé pour lequel la chirurgie ou la radiothérapie ne sont pas appropriées

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

Veillez-vous familiariser avec l'ensemble du résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de prescrire Erivedge. Cette brochure ne contient qu'un résumé de certaines des informations les plus importantes concernant les risques de tératogénicité de Erivedge.

Le Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) de Erivedge est destiné à fournir des informations ainsi qu'un soutien aux professionnels de santé et aux patients concernant l'utilisation correcte et en toute sécurité de Erivedge eu égard à son pouvoir tératogène.

1.1 Rôle du prescripteur dans le programme de prévention de la grossesse de Erivedge

En tant que prescripteur, votre rôle est de :

Éduquer les patients à propos des risques tératogènes associés à l'exposition à Erivedge durant la grossesse.
Conseiller vos patients en matière de contraception ou vous assurer qu'ils bénéficient de ces conseils auprès du spécialiste compétent.
Vous assurer que tous les patients complètent et signent le formulaire de vérification des conseils pour le Erivedge.
Vous assurer que les patientes en âge de procréer ont un test de grossesse négatif effectué sous surveillance médicale dans un délai maximum de 7 jours précédant le début du traitement (jour du test de grossesse = jour 1), puis effectuent des tests de grossesse sous surveillance médicale tous les mois pendant la durée du traitement.
Vous assurer que, pour les patientes en âge de procréer, les prescriptions de Erivedge soient limitées à 28 jours de traitement et que la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.
Vous assurer que les patientes en âge de procréer soient capables de respecter des mesures contraceptives durant leur traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent leur dernière dose.
Erivedge étant présent dans le sperme, tout patient de sexe masculin doit connaître les risques pour l'enfant à naître et utiliser des préservatifs (avec spermicide si possible), même s'il a subi une vasectomie, lors de ses rapports sexuels avec des partenaires féminines durant le traitement et pendant les 2 mois qui suivent la dernière dose, afin de prévenir une exposition à Erivedge.
Procurer à votre patient la brochure « Matériel éducationnel destiné aux patients » ; celle-ci contient des informations ainsi que des conseils sur la prise de Erivedge, et comprend une « Carte

d'information destinée aux patients », à compléter avec les coordonnées du médecin : nom + tél.
Compléter l'enquête pour ce patient sur le portail en ligne pour la prévention de la grossesse www.erivedge-ppp.be .
Signaler toute grossesse à Roche au moyen du « Pregnancy Report Form » Roche.
Référer le patient à un spécialiste en cas de grossesse.

Reportez-vous au résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'à la notice de Erivedge pour des informations supplémentaires importantes concernant les données de sécurité du produit.

2. INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT LES RISQUES :

2.1 Mécanismes biologiques et risque tératogène

La voie de signalisation Hedgehog joue un rôle essentiel et hautement conservé dans la régulation de la spécification, de la prolifération et de la survie cellulaire durant le développement embryonnaire. L'expression de la voie de signalisation Sonic hedgehog (Shh), composante de la voie de signalisation hedgehog, a été localisée dans plusieurs structures embryonnaires, notamment la notochorde, le plancher du tube neural, les bourgeons des membres, et les embryons de souris déficientes en Shh ont montré de sévères malformations cadrant avec des anomalies de la structuration neurale et du maintien de la notochorde, une répression du signal dérivé de la notochorde nécessaire au développement du squelette axial, de la structuration durant le développement des membres, et l'échec de l'établissement de la ligne médiane ventrale et de la moelle épinière (Chiang et al. 1996). Conformément à ces résultats, le traitement de rates gravides par vismodegib tout au long de l'organogenèse s'est traduit par une incidence de la létalité embryonnaire de 100 % à des expositions cliniquement pertinentes. À des expositions infracliniques qui n'ont pas entraîné de létalité embryonnaire, l'administration de vismodegib a induit diverses malformations, notamment des doigts manquants et/ou fusionnés, un périnée ouvert et des anomalies craniofaciales, et des retards ou des variations (y compris pelvis rénal dilaté, uretère dilaté, et éléments sternaux, corps vertébraux ou phalanges proximales et griffes non ossifiés ou ossifiés de façon incomplète). Le traitement de souris gravides avec d'autres inhibiteurs de la voie de signalisation Hh à petites molécules durant une partie de l'organogenèse a abouti à des embryons présentant un spectre d'anomalies craniofaciales et cérébrales, notamment des fentes labiales et palatines ou des holoprosencéphalies (Lipinski et al. 2010).

2.2 Femmes en Age de procréer

Erivedge est **contre-indiqué** chez les femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge

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

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

Les femmes en âge de procréer ne doivent **pas** commencer un traitement par Erivedge **à moins que** :

- elles aient un **test de grossesse négatif**, effectué par un professionnel de santé, dans un délai maximum de 7 jours précédant le début du traitement par Erivedge (jour du test de grossesse = jour 1).
- elles acceptent et soient capables de respecter les termes du Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge, et qu'elles utilisent la **contraception** recommandée durant leur traitement par Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale.

2.1.1 Méthodes de contraceptions recommandées :

Il est important que les femmes en âge de procréer reçoivent des conseils sur l'importance de la contraception recommandée et sur l'importance d'éviter une grossesse. À moins qu'elles s'engagent à ne pas avoir de relations sexuelles (abstinence), elles doivent utiliser en même temps **2** méthodes de contraception recommandées, dont l'une doit être une méthode mécanique.

Formes de contraception recommandées		
Les patientes ou leur partenaire doivent utiliser 2 formes de contraception. Les patientes doivent utiliser 1 forme de contraception de chacune des colonnes ci-dessous.		
Méthodes mécaniques	et	Méthodes de contraception très efficaces
<ul style="list-style-type: none"> • préservatif masculin avec spermicide OU • Diaphragme avec spermicide 		<ul style="list-style-type: none"> • Injection hormonale à forme retard OU • Dispositif intra-utérin (DIU) OU • Sterilisation tubaire OU • Vasectomie
Les patientes doivent être conseillées individuellement quant à la méthode de contraception la plus appropriée pour elles.		

Si vous avez des doutes sur la capacité d'une patiente à procréer, ou si vous ne savez pas quels conseils lui donner en matière de contraception, demandez un avis d'expert auprès d'un spécialiste compétent.

Rappelez à vos patients à quel point il est important de suivre la contraception recommandée et de respecter les termes du Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge durant leur traitement et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale.

Durant le traitement, contrôlez tous les mois si votre patiente est enceinte à l'aide d'un test de grossesse sous surveillance médicale effectué par un professionnel de santé, même si elle est ou devient aménorrhéique. Un test de grossesse doit être effectué **dans un délai maximum de 7 jours précédant le début du traitement puis tous les mois pendant** la durée du traitement.

Les tests de grossesse doivent avoir une sensibilité minimum de 25 mUI/ml selon la disponibilité locale. Les patientes qui présentent une aménorrhée au cours du traitement par Erivedge doivent continuer à effectuer des tests de grossesse.

Pour les femmes en âge de procréer, les **prescriptions** de Erivedge doivent être **limitées à 28 jours** de traitement, et la poursuite du traitement nécessite une nouvelle prescription.

2.2.2 Hommes

Le vismodegib est excrété dans le sperme. Afin d'éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, un patient de sexe masculin doit **toujours utiliser un préservatif** (avec spermicide, si possible), même s'il a subi une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire durant son traitement par Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale. Les hommes ne doivent **pas** effectuer **de dons de sperme** durant leur traitement par Erivedge et au cours des 2 mois qui suivent la dose finale.

2.3 Grossesse et Erivedge

Si une femme devient enceinte alors qu'elle prend Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent sa dose finale, ou si elle devient enceinte alors que son partenaire prend Erivedge et pendant 2 mois après sa dose finale:

- Vous devrez demander à votre patiente **d'en aviser immédiatement son médecin traitant, d'arrêter** de prendre Erivedge, et de se faire examiner et **conseiller** par un obstétricien.
- Vous devrez **signaler** la grossesse au département de pharmacovigilance de Roche à l'aide du « Formulaire de déclaration de grossesse (Pregnancy Report Form)».

Aux femmes qui présentent un retard de menstruations ou qui pensent qu'elles pourraient être enceintes, il faut donner comme instruction de s'adresser à leur professionnel de santé le plus tôt possible pour être examinées et conseillées, et d'arrêter de prendre Erivedge.

2.4 Portail en ligne pour la prévention de la grossesse (www.erivedge-PPP.BE)

Vous devez compléter les informations requises pour tous les nouveaux patients qui prennent Erivedge **via le portail en ligne**.

Vous aurez accès au portail en ligne www.erivedge-ppp.be en utilisant le nom d'utilisateur et mot de passe suivant :

Nom d'utilisateur : **belgium**

Mot de passe : **erivedge**

2.5 Fertilité :

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

2.6 Informations supplémentaires concernant les données de sécurité :

Erivedge est contre-indiqué en cas de

- Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Femmes enceintes ou allaitant,
- Femmes en âge de procréer qui ne respectent pas le Programme de Prévention de la Grossesse de Erivedge,
- Administration concomitante avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Informez **tous les patients** du fait qu'ils :

- ne doivent **pas** effectuer **de dons de sang** durant leur traitement par Erivedge et au cours des 24 mois qui suivent la dose finale.
- ne doivent **jamais donner ce médicament à d'autres personnes**.
- doivent tenir ce médicament **hors de la vue et de la portée des enfants**.
- doivent **se débarrasser de toute gélule non utilisées à la fin du traitement**, en rapportant les gélules à leur pharmacien.

Informez **les patientes en âge de procréer** du fait que, tant qu'elles prennent Erivedge et pendant les 24 mois qui suivent la dose finale, elles :

- ne doivent **pas devenir enceinte**.
- ne doivent pas avoir de rapports sexuels non protégés. Elles doivent utiliser en même temps **2 méthodes de contraception** recommandées.
- ne doivent **pas allaiter**.

Informez les patients de sexe masculin du fait que, tant qu'ils prennent Erivedge et pendant les 2 mois qui suivent la dose finale, ils :

- ne doivent **pas** avoir **de rapports sexuels non protégés** avec des partenaires féminines.
- doivent utiliser des **préservatifs** (avec spermicide si possible), même après une vasectomie.
- ne doivent **pas** effectuer **de don de sperme**.

Le matériel éducationnel peut être consulté sur le site de l'AFMPS : www.afmps.be -> Cadre (en bas) « Lien vers les pages et documents utiles pour les professionnels de la santé » ->Matériels RMA.

COMMANDER DU MATERIEL

Les professionnels de la santé qui souhaitent obtenir une version imprimée du matériel éducationnel peuvent s'adresser à:

N.V. Roche S.A.

Rue Dante 75

1070 Bruxelles

- Par téléphone : n° +32 2 525 82 99
- Par e-mail : brussels.drug_safety@roche.com
- Sur le site www.erivedge-ppp.be

NOTIFICATION DES EFFETS INDESIRABLES

Pour la Belgique :

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ou une grossesse liés à l'utilisation de Erivedge à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - division Vigilance - Eurostation II- Place Victor Horta 40/40- 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou par email à l'adresse adversedrugreactions@afmps.be

Pour le Luxembourg :

Les effets indésirables présumés sont à notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, Laboratoire de Pharmacologie Clinique et de Toxicologie, Hôpital Central 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy Cedex

Fax : +33 3 83 32 33 44

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

Ou à

Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg

Fax : +352 2479 5615

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/directionsante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

Pour la Belgique et le Luxembourg :

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au département Pharmacovigilance de Roche par la poste à l'adresse N.V. Roche S.A , rue Dante 75, 1070 Bruxelles, par téléphone au +32 (0)2 525 82 99, par fax au +32 (0)2 525 84 66, ou par e-mail : brussels.drug_safety@roche.com.